

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)_†

Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la
saison 2014-2015

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2014-2015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Juillet 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-114/2014F-PDF

ISBN : 978-0-660-22412-1

Pub. : 140113

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI	3
I. Introduction	6
II. Méthodologie	7
III. Épidémiologies	8
IV. Vaccins contre la grippe saisonnière	16
V. Recommandations	38
VI. Immunisation des travailleurs de la santé	58
Liste des abréviations	60
Remerciements	63
Références	64

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Le tableau suivant résume l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la Déclaration pour obtenir plus de précisions

1. Quoi

La grippe est une infection respiratoire causée par les virus de la grippe A ou B. Au Canada, elle survient chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver. Les symptômes comprennent généralement les suivants : apparition soudaine de maux de tête, frissons, toux, fièvre, perte d'appétit, douleurs musculaires et fatigue, coryza, éternuements, larmolements et irritation de la gorge. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants.

La plupart des gens se rétablissent de la grippe en l'espace de sept à dix jours, mais d'autres – dont les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les adultes et enfants atteints d'une affection chronique – présentent un risque accru de complications graves telles que la pneumonie. Des renseignements supplémentaires sur les groupes qui présentent plus de risques de subir des complications de la grippe sont indiqués plus loin dans le Tableau 5 et dans la section V du présent document.

Quels vaccins antigrippaux sont homologués au Canada?

Il y a actuellement, contre la grippe saisonnière, huit vaccins trivalents et deux vaccins quadrivalents homologués au Canada. Chaque province et territoire informeront leur population des vaccins qui seront offerts dans le cadre de leur programme public de vaccination.

Sept des vaccins approuvés contre la grippe saisonnière sont des vaccins trivalents inactivés (VTI), à virions fragmentés ou sous-unitaires. Cinq de ces vaccins (Agriflu[®], Fluviral[®], Fluzone[®], Influvac[®] et Vaxigrip[®]) sont des produits classiques pour injection intramusculaire (IM) exempts d'adjuvant. Le sixième vaccin pour injection IM (Fluad[®]) contient l'adjuvant MF59 et est destiné aux personnes de 65 ans et plus. Le septième VTI (Intanza[®]), approuvé pour les personnes de 18 ans et plus, est administré par voie intradermique. Intanza[®] est offert en deux préparations : 9 µg/souche pour les personnes de 18 à 59 ans et 15 µg/souche pour les personnes de 60 ans et plus.

Le huitième vaccin antigrippal trivalent (FluMist[®]) est un vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) approuvé pour les personnes de 2 à 59 ans. Les souches virales contenues dans FluMist[®] sont adaptées au froid et sont thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures; de plus, comme elles sont atténuées, elles ne causent pas de syndrome grippal classique.

Les deux vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés qui sont homologués au Canada (Flulaval^{MC} Tetra et Fluzone[®] Quadrivalent) sont des produits à virions fragmentés et inactivés ne contenant pas d'adjuvant

	<p>et administrés par voie IM. On ne sait pas encore de façon précise quels vaccins quadrivalents seront disponibles au Canada en 2014-2015.</p> <p>Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré et il peut être administré dès l'âge de six mois (voir les indications et contre-indications selon l'âge propre à chaque produit).</p>
2. Qui	<p>Les examens récents de la documentation réalisés par le CCNI montrent que la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé qui sont âgées de 5 à 64 ans, ainsi que pour toute personne pour qui le vaccin a été indiqué par le passé. Comme les données montrent que la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes de tous âges, le CCNI recommande désormais que toutes les personnes âgées de 6 mois et plus se fassent vacciner contre la grippe, en ciblant notamment les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes mentionnées au <u>Tableau 5</u> (voir la <u>section V.2</u> pour plus de précisions).</p>
3. Comment	<p>Administration des vaccins</p> <p><i>Dose et calendrier</i></p> <p>On doit administrer chaque année une dose de vaccin antigrippal aux enfants qui ont déjà reçu le vaccin contre la grippe saisonnière ainsi qu'aux adultes. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins quatre semaines d'intervalle. La voie d'administration et la posologie varient selon les produits (voir la <u>section IV.3</u> de cette déclaration pour plus de précisions). Dans le cas du VTI administré par voie IM, la dose est de 0,5 ml pour tous les groupes d'âge.</p> <p><i>Contre-indications et précautions</i></p> <p>Le vaccin contre la grippe ne devrait pas être administré aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure ou à l'un ou l'autre des composants du vaccin (sauf les protéines d'œuf) ou présenté un syndrome de Guillain-Barré dans les six semaines suivant la vaccination.</p> <p>Le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir la dose complète du VTI ou du VQI contre la grippe sans subir au préalable de test cutané. Le vaccin peut être administré dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination (voir la section IV.3.1 pour plus de précisions). Les vaccinateurs doivent toutefois être prêts et avoir en tout temps l'équipement nécessaire pour intervenir en cas d'urgence provoquée par l'administration du vaccin. Le VVAI ne devrait pas être administré aux personnes allergiques aux œufs, car il n'a pas été étudié dans ce groupe. D'autres contre-indications s'appliquent au VVAI (voir la <u>section IV.7</u> pour plus de précisions).</p>

	<p>Chez les personnes atteintes de maladies aiguës graves, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier devrait habituellement être retardée jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne présente une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer un vaccin inactivé ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.</p> <p>Administration concomitante d'autres vaccins Tous les vaccins antigrippaux, y compris le VVAI, peuvent être donnés en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins (voir la section IV.5 pour plus de précisions). Dans le cas de vaccins administrés par voie parentérale, les points d'injection ne doivent pas être les mêmes, et une aiguille et une seringue différentes doivent être utilisées.</p> <p>Événements indésirables Les vaccins inactivés peuvent causer une douleur au point d'injection, plus fréquente quand ils renferment un adjuvant ou sont administrés par voie intradermique. La fièvre et les réactions généralisées sont peu fréquentes. Les effets indésirables les plus courants après l'administration du VVAI sont la congestion nasale et le coryza.</p> <p>Entreposage du vaccin Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne doit pas être congelé.</p>
4. Pourquoi	<p>Points-conseils importants à souligner au moment d'expliquer ces recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> • La vaccination est le moyen le plus sûr, le plus durable et le plus efficace de prévenir la grippe. • Chaque année, on fabrique un nouveau vaccin antigrippal afin de protéger la population contre les souches virales qu'on s'attend à voir circuler durant la prochaine saison grippale. Même si les souches incluses dans le vaccin restent les mêmes, la vaccination annuelle est nécessaire pour maximiser la protection, car l'efficacité du vaccin pourrait ne pas se prolonger sur deux saisons grippales. • Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré.

I. INTRODUCTION

La présente déclaration a pour objet de présenter les recommandations du CCNI concernant l'immunisation au moyen du vaccin contre la grippe saisonnière pour 2014-2015.

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), relativement à la composition des vaccins antigrippaux, sont habituellement publiées en février de chaque année en vue de la prochaine saison. Elles peuvent être consultées à l'adresse www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/ (en anglais seulement).

L'OMS recommande que, dans la mesure du possible, les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent les trois virus recommandés pour le vaccin trivalent, ainsi que la lignée du virus grippal B qui n'est pas présente dans le vaccin trivalent.

La déclaration de 2014-2015 met à jour l'information concernant la saison grippale 2013-2014, ainsi que les renseignements sur les huit vaccins antigrippaux trivalents inactivés actuellement homologués au Canada : Influvac[®], Fluviral[®], Vaxigrip[®], Intanza[®], FluMist[®], Agriflu[®], Fluad[®] et Fluzone[®] (voir le Tableau 3 pour connaître les caractéristiques des produits), auxquels s'ajoutent deux nouveaux vaccins quadrivalents, Flulaval^{MC} Tetra et Fluzone[®] Quadrivalent. Depuis la déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014, plusieurs modifications ont été apportées aux recommandations relatives à la vaccination antigrippale, comme en témoignent les paragraphes qui suivent.

Selon de récents examens de la documentation réalisés par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 64 ans. Comme les données montrent que la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes de tous âges, le CCNI recommande désormais que toutes les personnes âgées de 6 mois et plus se fassent vacciner contre la grippe, en ciblant notamment les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes mentionnées au Tableau 5 (voir la section V.2 pour plus de précisions).

Compte tenu du fardeau de la maladie et des données disponibles sur l'immunogénicité et l'innocuité de ce vaccin, le CCNI recommande que soient utilisés un vaccin quadrivalent inactivé et, dans la mesure du possible, un vaccin quadrivalent vivant, conformément à la monographie de produit. De plus, la recommandation concernant l'usage du VVAI chez les enfants et les adolescents a été clarifiée afin de refléter les données disponibles quant au vaccin à privilégier chez les jeunes enfants (âgés de moins de six ans). Enfin, après une étude approfondie, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir la dose complète du VTI contre la grippe sans subir au préalable de test cutané et que l'administration du vaccin pouvait se faire dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination. Des recommandations similaires ont été émises concernant le VQI. Cependant, comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs devraient en tout temps avoir l'équipement nécessaire et être prêts à intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination (voir la section IV.3.1 pour plus de précisions).

I.2 Contexte

Les virus de la grippe de type A sont classés en sous-types en fonction de deux protéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) figurent parmi les virus de la grippe A qui ont causé des épidémies chez les humains. L'immunité contre les protéines HA et NA réduit la probabilité d'infection ainsi que la gravité de la maladie lorsque survient une infection.

Depuis le milieu des années 1980, les virus de la grippe de type B ont évolué en deux lignées antigéniquement distinctes, représentées par des virus analogues à B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87. Les virus appartenant aux lignées B/Yamagata et B/Victoria contribuent de façon variable à l'épidémiologie de la grippe chaque année.

Au fil du temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches à l'intérieur d'un sous-type de la grippe A ou d'une lignée B. Comme une dérive antigénique peut toucher une ou plusieurs souches de virus grippal, il faut habituellement reformuler chaque année les vaccins antigrippaux saisonniers. Les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière contiennent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et d'une des deux lignées du virus B (Yamagata ou Victoria). Les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et des deux lignées du virus B (Yamagata et Victoria). Les anticorps sériques anti-HA produits contre l'un des sous-types du virus A ne devraient conférer qu'une protection légère, voire nulle, contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer si le vaccin trivalent peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection pourrait toutefois dépendre de l'âge du sujet ou de son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B, ou de ces deux facteurs⁽¹⁾⁻⁽⁶⁾.

II. MÉTHODOLOGIE

Les détails sur le processus d'élaboration des déclarations fondées sur des données probantes du CCNI figurent dans le document *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation (RMTCC, janvier 2009)* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php>).

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle et les soumet à l'attention du CCNI. L'élaboration de ces recommandations prévoit l'examen de diverses questions, notamment les suivantes : le fardeau de la maladie et les populations cibles; l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle et réelle des vaccins contre la grippe; les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la vaccination antigrippale.

Pour l'élaboration de la déclaration de 2014-2015, le GTI et le CCNI ont défini les questions clés qui devaient guider certains examens de la documentation et synthèses de données; ils ont notamment prévu un examen des données probantes sur la vaccination des personnes en santé âgées de 5 à 18 ans et de 19 à 64 ans, ainsi que sur l'utilisation du vaccin antigrippal quadrivalent. Le GTI a également réévalué les données probantes préconisant l'administration

du VVAI aux enfants et adolescents de 2 à 17 ans, de même que les données concernant l'administration du vaccin antigrippal aux personnes allergiques aux œufs. Après avoir fait une évaluation critique d'études individuelles et avoir élaboré des tableaux sommaires affichant les cotes de qualité des données probantes, le Groupe de travail a formulé des recommandations concernant l'administration du vaccin antigrippal.

Les résultats des examens précités des données probantes ont été présentés au CCNI le 9 septembre 2013. Les données concernant le vaccin antigrippal quadrivalent ont été présentées au CCNI le 6 novembre 2013. Après un examen approfondi des données, le Comité a procédé à un vote sur les recommandations précises. La présente déclaration inclut une description des considérations pertinentes, des justifications à l'appui des différentes décisions, ainsi que des lacunes relevées dans les connaissances. L'Agence tient à jour la documentation sur ces processus tout au long de l'exercice de synthèse des connaissances et d'élaboration des recommandations.

III. ÉPIDEMIOLOGIES

III.1 Description de la maladie

On estime qu'entre 10 et 20 % de la population contracte une infection grippale chaque année⁽⁷⁾. Les taux d'infection grippale sont les plus élevés chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, mais les cas de maladie grave et de décès sont plus nombreux chez les enfants de moins de 2 ans, les personnes âgées (plus de 65 ans) et les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente⁽⁸⁾. L'infection grippale ne cause pas seulement une maladie primaire, mais elle peut aussi entraîner des complications médicales secondaires graves, y compris la pneumonie virale, la pneumonie bactérienne secondaire et l'aggravation de pathologies sous-jacentes. On estime que le nombre d'hospitalisations liées à la grippe s'élève en moyenne chaque année à 12 200⁽⁹⁾⁻⁽¹¹⁾ et qu'environ 3 500 décès sont attribuables chaque année à la grippe⁽¹²⁾. Il convient toutefois de noter qu'il arrive souvent qu'aucun test n'est effectué pour confirmer le diagnostic de grippe et qu'il peut donc arriver que des patients manifestant des complications de la grippe se présentent à l'hôpital après que le virus a été éliminé. Aussi vaut-il mieux procéder à des études de cohorte périodiques pour déterminer l'incidence globale de la grippe. La modélisation de la surmortalité et du taux excédentaire d'hospitalisations dues à des troubles cardiorespiratoires durant la saison de la grippe constitue le meilleur moyen d'estimer les taux d'hospitalisations et de mortalité attribuables à la grippe⁽¹³⁾.

III.2 Surveillance de la grippe

La surveillance nationale de la grippe est coordonnée par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI), en partenariat avec le Laboratoire national de microbiologie (LNM) à l'Agence. Le programme Surveillance de l'influenza consiste en un réseau collaboratif qui regroupe des laboratoires, des hôpitaux, des cabinets de médecin et les autorités sanitaires des provinces/territoires. Ce programme recueille des données et des renseignements auprès de diverses sources, afin de broser un portrait national de l'activité grippale qui est publié chaque semaine dans le rapport hebdomadaire Surveillance de l'influenza (<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php>) Ces différentes sources d'information permettent d'avoir une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la saison de la grippe. Cependant, chacune de ces sources ne rend compte que d'une très faible

proportion des cas de grippe qui surviennent chaque année au Canada, et chacune présente une partialité à l'égard de certains groupes d'âge, du degré de gravité, des personnes atteintes de comorbidités, etc.

Le rapport Surveillance de l'influenza comporte huit volets principaux, à savoir : 1) le Programme de surveillance et de détection des virus des voies respiratoires (PSDVR); 2) la caractérisation des souches grippales et la résistance aux antiviraux des virus grippaux en circulation; 3) les taux de consultation pour le syndrome grippal (SG); 4) les niveaux régionaux d'activité grippale; 5) la surveillance pharmaceutique; 6) la surveillance des cas graves; 7) les agents pathogènes émergents des voies respiratoires et 8) les mises à jour sur l'activité grippale à l'échelle internationale. Les paragraphes qui suivent donnent une description sommaire de chacun de ces volets. Des détails sur la méthodologie employée pour la production des rapports Surveillance de l'influenza ont déjà été présentés⁽¹⁴⁾.

1. Programme de surveillance et de détection des virus des voies respiratoires : Les laboratoires sentinelles participants rendent compte du nombre total de tests de détection de la grippe qui ont été réalisés et du nombre total de tests positifs pour la grippe, par type de virus et aussi, dans la mesure du possible, par sous-type d'hémagglutinine.
2. Caractérisation des souches et résistance aux antiviraux : Le LNM exerce une surveillance nationale des souches humaines du virus grippal, en collaboration avec les laboratoires des provinces et d'autres laboratoires canadiens en milieux hospitalier et universitaire. Un certain pourcentage (environ 10 %) des échantillons positifs pour la grippe détectés chaque semaine sont envoyés au LNM pour que la souche soit caractérisée. Chaque semaine, le LNM envoie les résultats de la caractérisation des souches et des tests de sensibilité aux antiviraux, afin qu'ils soient inclus dans le rapport Surveillance de l'influenza.
3. Consultations pour le syndrome grippal (SG) : Chaque semaine, les médecins sentinelles déclarent le nombre total de patients qui les ont consultés pour n'importe quelle raison, ainsi que le nombre total de patients répondant à la définition nationale de cas normalisée du syndrome grippal qui les ont consultés durant une journée clinique.
4. Éclosions et niveaux d'activité : Les représentants des provinces/territoires fournissent une évaluation hebdomadaire de l'activité grippale dans chacune des régions qui relèvent de leur compétence, ainsi que du nombre d'éclosions de grippe ou de syndrome grippal dans les écoles, les hôpitaux, les établissements résidentiels et autres lieux. Les niveaux d'activité grippale sont communiqués selon leur classement dans quatre catégories standard : aucune activité, activité sporadique, activité localisée ou activité étendue.
5. Surveillance pharmaceutique : Les données sur les ventes de produits pharmaceutiques sont fournies par Rx Canada Inc., qui les recueille auprès de grandes chaînes de pharmacies qui représentent plus de 3 000 magasins à l'échelle du pays.
6. Surveillance des cas graves : La surveillance des hospitalisations et des décès au Canada est assurée de deux façons, à savoir : par la surveillance dans les hôpitaux et par la présentation de rapports provinciaux/territoriaux directement à l'Agence. Le programme Surveillance de l'influenza se sert de deux sources de données pour la surveillance dans les hôpitaux : le réseau du Programme canadien de surveillance

active de l'immunisation (IMPACT) dans le cas des hospitalisations pédiatriques et, nouveauté en 2012-2013, le réseau de surveillance des cas graves (SOS) par le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence et des Instituts de recherche en santé du Canada (PCIRN), dans le cas des hospitalisations et des décès chez des adultes. Le nombre d'hospitalisations et de décès signalé par l'intermédiaire de la surveillance dans les hôpitaux représente un sous-groupe de l'ensemble des hospitalisations et des décès associés à la grippe au Canada, car tous les hôpitaux canadiens ne font pas partie de ces réseaux. Les données communiquées par les provinces/territoires comprennent les décès au sein de la collectivité en fonction des cas confirmés en laboratoire et peuvent également inclure les cas signalés par l'intermédiaire des réseaux IMPACT et PCIRN. Ces cas qui se répètent ne peuvent être éliminés, faute d'identificateurs suffisants. Il se peut que certains décès ne soient pas déclarés par les provinces/territoires selon le moment du décès par rapport au moment de la déclaration du cas confirmé en laboratoire. Les décès survenant parmi les personnes dont la grippe n'est pas confirmée en laboratoire échappent à ces deux systèmes de surveillance.

7. Agents pathogènes émergents des voies respiratoires : Les humains peuvent tomber malades lorsqu'ils sont infectés par des virus provenant de sources animales tels que les virus de la grippe aviaire et porcine et autres virus respiratoires. L'Agence surveille les rapports faisant état de maladies chez les humains associées à de nouveaux agents pathogènes des voies respiratoires, y compris de nouveaux virus de la grippe.
8. Mises à jour des rapports internationaux sur la grippe : L'Agence surveille l'activité grippale à l'échelle internationale, et le rapport hebdomadaire Surveillance de l'influenza (<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php>) inclut des liens menant aux principaux rapports sur la grippe à l'échelle internationale.

III.2.1 Grippe de type B au Canada

Les données de surveillance portant sur les saisons 2001-2002 à 2012-2013 montrent que la grippe de type B a représenté 17 % des tests positifs pour la grippe qui ont été confirmés en laboratoire, le pourcentage des cas ainsi confirmés attribuables à la grippe de type B variant de 0,1 % à 53,1 % (Tableau 1). La circulation du virus grippal B suit principalement celle du virus de la grippe A, et atteint habituellement son pic au printemps (Figure 1). Le comportement du virus grippal B est toutefois moins prévisible, la circulation du virus ayant été minimale durant certaines saisons et élevée à d'autres moments (Figure 2). Les isolats testés par le LNM montrent également que, durant 7 des 12 dernières saisons, la lignée B prédominante en circulation a différé de la lignée B recommandée par l'OMS pour la composition du vaccin antigrippal destiné à l'hémisphère Nord (Tableau 1, Figure 3).

Le virus grippal B a tendance à frapper davantage les personnes de moins de 20 ans (Figure 2). Selon des données de laboratoire fondées sur des cas, les enfants âgés de 0 à 4 ans ont représenté en moyenne 19,5 % des cas de grippe de type B signalés durant les saisons 2001-2002 à 2012-2013 (taux variant de 5,1 % à 27,3 %), comparativement à une proportion moyenne de 31,4 % (fourchette variant de 5,1 à 66,8 %) pour les enfants et les jeunes adultes de 5 à 19 ans (Tableau 2). Lorsqu'on exclut les deux saisons durant lesquelles la circulation du virus grippal B a été minimale (2003-2004 et 2009-2010), la proportion moyenne de cas augmente légèrement chez les 0 à 4 ans et les 5 à 19 ans, les taux s'établissant respectivement à 20,9 % et à 36,1 %.

Les données sur les cas graves (p. ex. hospitalisation, admission à l'unité des soins intensifs [USI] et décès) sont obtenues des réseaux de surveillance des hôpitaux et des épidémiologistes des provinces/territoires participants. Le virus grippal B a été confirmé chez 15,1 % des 58,2 % d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe (enfants âgés de 16 ans et moins), qui ont été signalées par le réseau IMPACT entre 2004-2005 et 2012-2013 (excluant la saison pandémique 2009-2010). Dans l'ensemble, la proportion d'enfants hospitalisés en raison du virus grippal B a été comparable à la proportion de cas de grippe de type B détectés dans la population générale ([Tableau 1](#)).

Les données sur les hospitalisations chez les adultes sont disponibles pour les saisons 2010-2011, 2011-2012 et 2012-2013. Selon les réseaux de surveillance des hospitalisations chez les adultes (Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales [PCSIN] de 2010 à 2012 et réseau PCIRN-SOS en 2012-2013), les taux d'hospitalisation attribuables à la grippe B ont été respectivement de 9,3 %, 54,1 % et 7,7 %. Durant la même période, les rapports sommaires des provinces/territoires pour tous les groupes d'âge ont fait état respectivement de 16,6 %, 57,1 % et 13,7 % d'hospitalisations et d'environ 20 à 30 % d'admissions à l'USI associées à la grippe de type B. En 2012-2013, année pour laquelle des données sur la grippe ventilées par âge et par type de virus sont disponibles, environ 40 % des hospitalisations associées à la grippe B sont survenues chez des personnes de moins de 20 ans et 35 % concernaient des personnes de 65 ans et plus. Les admissions à l'USI attribuables à la grippe de type B ont été les plus élevées chez les personnes de 65 ans et plus (39 %), suivies du groupe des 45 à 64 ans (27 %); les sujets de moins de 20 ans ont représenté environ 25 % de ces cas. Parmi les 317 décès associés à la grippe qui ont été signalés par les provinces/territoires participants entre les saisons 2010-2011 et 2012-2013, 6,3 % ont été attribuables au virus grippal B et la majorité (70 %) sont survenus chez des personnes de 65 ans et plus.

Tableau 1 : La grippe de type B au Canada : Résumé des tests en laboratoire et des hospitalisations

Saison	Sources des données					
	PSDVR	IMPACT	PCSIN/PCIRN-SOS	OMS et LNM		
	% des cas de grippe B parmi le nombre total de cas de grippe confirmée en laboratoire	% des cas de grippe B parmi le nombre total d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe	% des cas de grippe B parmi le nombre total d'hospitalisations associées à la grippe chez les adultes	Nombre d'isolats de type B testés par le LNM (% du total des isolats de la grippe)	Lignée B prédominante identifiée par le LNM	Lignée B recommandée par l'OMS pour le vaccin
2001-2002	12,9	—	—	152 (26,4)	Victoria	Yamagata
2002-2003	40,2	—	—	128 (22,7)	Victoria	Victoria
2003-2004	1,4	—	—	40 (4,7)	Yamagata	Victoria
2004-2005	16,6	30,7	—	214 (19,0)	Yamagata	Yamagata
2005-2006	39,4	38,1	—	472 (45,8)	Victoria	Yamagata
2006-2007	12,8	15,3	—	119 (11,6)	Yamagata	Victoria
2007-2008	42,5	36,9	—	673 (46,4)	Yamagata	Victoria
2008-2009 ^a	39,7	46,9	—	570 (42,5)	Victoria	Yamagata
2008-2009 ^b	0,3	1,3	—	—	—	—
2009-2010 ^b	0,1	0	—	7 (0,8)	Victoria	Victoria
2010-2011	14,6	32,8	9,3 ^c	586 (57,4)	Victoria	Victoria
2011-2012	53,1	58,3	54,1 ^c	935 (66,2)	Yamagata (Victoria également élevée)	Victoria
2012-2013	16,1	29,6	7,7 ^d	602 (39,8)	Yamagata	Yamagata

^aAvant la pandémie de grippe A(H1N1) (données jusqu'au 11 avril 2009); ^bPandémie de grippe A(H1N1);^cDonnées obtenues du PCSIN; ^dDonnées obtenues du réseau PCIRN-SOS

Tableau 2 : Proportion des cas de grippe B détectés en laboratoire par rapport au nombre total de cas déclarés de grippe confirmée en laboratoire, par groupe d'âge, PSDVR

Saison	0 à 4 ans	5 à 19 ans	20 à 44 ans	45 à 64 ans	65 ans et plus	Âge non indiqué
2001-02	23,0 %	54,5 %	9,5 %	4,0 %	8,9 %	0,0 %
2002-03	19,6 %	66,8 %	8,0 %	4,0 %	1,5 %	0,0 %
2003-04	20,0 %	10,0 %	12,5 %	17,5 %	40,0 %	0,0 %
2004-05	18,4 %	21,9 %	21,6 %	12,7 %	21,5 %	3,8 %
2005-06	21,5 %	51,7 %	16,2 %	6,2 %	4,4 %	0,0 %
2006-07	18,8 %	13,0 %	24,1 %	20,8 %	23,4 %	0,0 %
2007-08	16,6 %	22,9 %	17,2 %	16,6 %	26,3 %	0,4 %
2008-09	22,4 %	44,0 %	22,2 %	5,7 %	5,4 %	0,4 %
2009-10	5,1 %	5,1 %	2,6 %	2,6 %	33,3 %	51,3 %
2010-11	27,3 %	35,7 %	20,1 %	7,1 %	9,7 %	0,0 %
2011-12	30,7 %	20,9 %	19,1 %	10,5 %	18,8 %	0,0 %
2012-13	20,2 %	25,6 %	17,4 %	16,7 %	20,0 %	0,1 %

Figure 1 : Nombre déclaré de cas de grippe confirmés en laboratoire au Canada, par saison, selon le PSDVR, de 2001-2002 à 2012-2013, avec suppression des données sur la pandémie de grippe A (2009-2010)

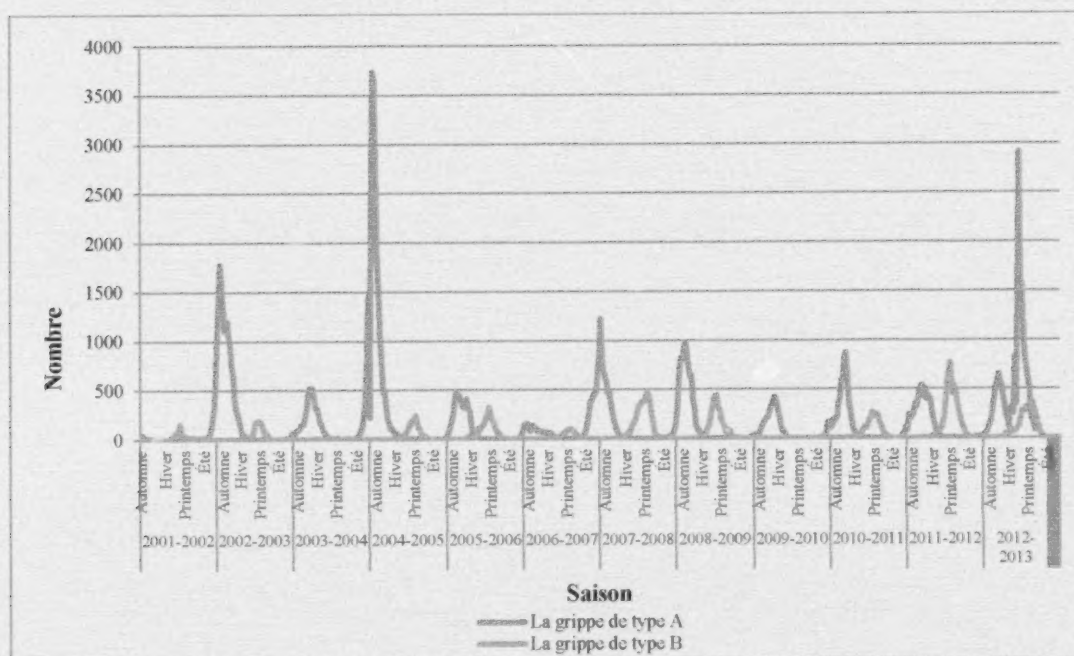
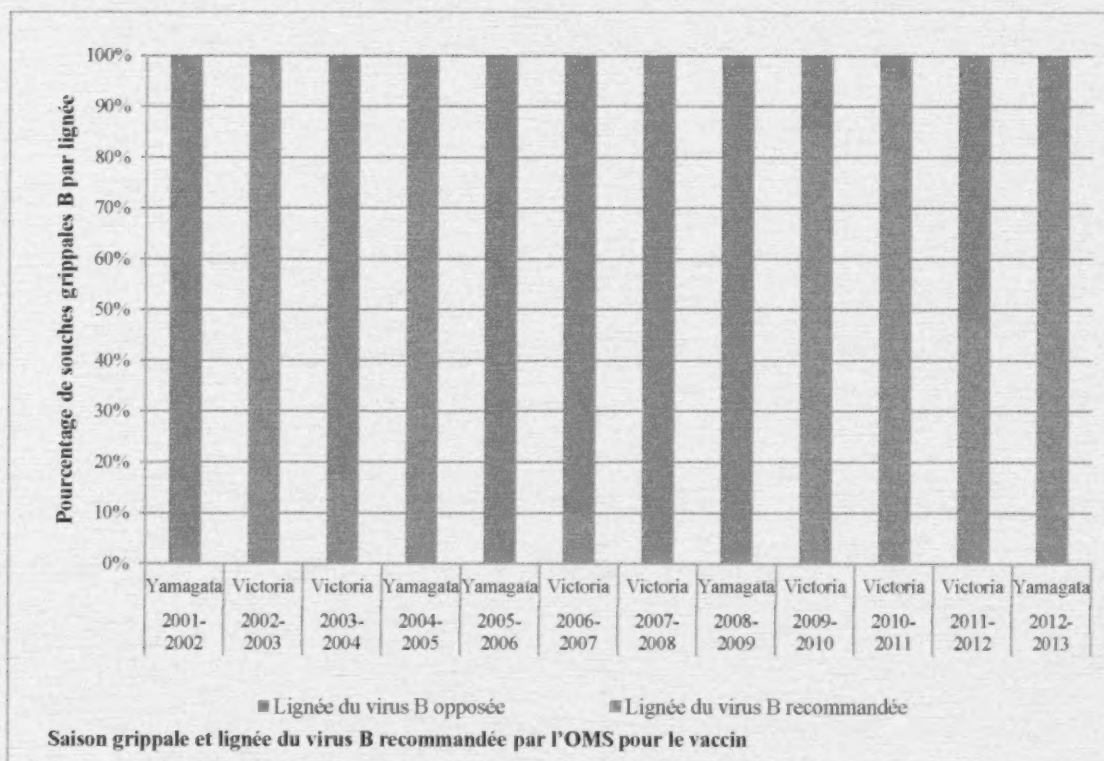


Figure 3 : Pourcentage des isolats du virus grippal B testés par le LNM, par lignée et par saison, LNM, Canada, de 2001-2002 à 2012-2013



IV. VACCINS CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

IV.1 Préparations homologuées au Canada

La présente section décrit les préparations vaccinales antigrippales trivalentes homologuées au Canada à la date de publication de la présente déclaration. (Voir la [section V.3 Choix du vaccin / Vaccins antigrippaux quadrivalents](#) pour toute l'information concernant le vaccin antigrippal quadrivalent.)

Si d'autres préparations vaccinales devenaient disponibles au Canada après la publication de la présente déclaration et avant la campagne de vaccination antigrippale 2014-2015, le CCNI communiquera les renseignements pertinents au sujet de ces nouvelles préparations, au besoin.

IV.1.1 Aperçu

Huit vaccins trivalents contre la grippe saisonnière sont actuellement homologués au Canada, soit sept vaccins inactivés et un vaccin à virus vivant atténué. En outre, deux vaccins quadrivalents font l'objet d'une analyse dans la [section V.3](#). Les huit vaccins antigrippaux trivalents sont les suivants:

- Agriflu® (Novartis)
- Flud® (Novartis)
- FluMist® (AstraZeneca) – vaccin vivant atténué
- Fluviral® (GlaxoSmithKline)
- Fluzone® (Sanofi Pasteur)
- Influvac® (Abbott)
- Intanza® (Sanofi Pasteur) – préparations de 9 µg et de 15 µg
- Vaxigrip® (Sanofi Pasteur)

Dans la présente déclaration, est décrit l'emploi de chacun de ces huit vaccins trivalents. D'autres détails sur les vaccins Intanza®, FluMist® et Flud® se trouvent dans les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur chacun de ces produits⁽¹⁵⁾⁻⁽¹⁷⁾.

La sélection des souches incluses dans le vaccin annuel se fait à partir des caractéristiques antigéniques des souches de virus en circulation et émergentes. Tous les fabricants de vaccins antigrippaux qui distribuent leurs produits au Canada confirment à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pour la prochaine saison grippale contiennent les souches antigéniques recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Nord. Les fabricants de vaccins peuvent utiliser des souches antigéniquement équivalentes à cause de leurs propriétés de croissance.

Les produits sont tous fabriqués à l'aide d'une méthode de culture dans des œufs de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. Des renseignements sur la prise en charge des patients allergiques aux œufs sont fournis dans la section IV.3.1 de la présente déclaration. Tous les vaccins antigrippaux actuellement sur le marché au Canada sont jugés sûrs pour les personnes allergiques au latex.

La décision quant aux vaccins antigrippaux inclus dans les programmes provinciaux/territoriaux publics dépend de multiples facteurs tels que l'évaluation des coûts et des avantages, et d'autres critères relatifs aux programmes et aux opérations, comme la durée de conservation du vaccin et les stratégies de mise en œuvre. Les produits ne seront pas tous offerts dans l'ensemble des provinces/territoires, et la disponibilité de certains produits pourrait être limitée; il faut donc consulter les autorités pertinentes pour connaître les produits offerts.

IV.1.2 Vaccin antigrippal inactivé

Il existe deux types principaux de vaccins inactivés contre la grippe : les vaccins à virions fragmentés et les vaccins sous-unitaires. Dans le cas des vaccins à virions fragmentés, le virus a été fragmenté au moyen d'un détergent. Quant aux vaccins sous-unitaires, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales.

Les vaccins antigrippaux inactivés actuellement homologués au Canada comprennent à la fois des vaccins à virions fragmentés et des vaccins sous-unitaires, qui sont normalisés de manière à avoir le même contenu en HA. La quantité de neuraminidase dans les vaccins n'est pas standardisée.

L'un des vaccins antigrippaux inactivés trivalents, Fludac[®], renferme l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans l'eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Aucun des autres vaccins inactivés ne renferme d'adjuvant.

L'un des VTI (Intanza[®]) est administré par voie intradermique; les autres sont administrés par voie intramusculaire.

IV.1.3 Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI)

FluMist[®] est un vaccin antigrippal vivant atténué administré par vaporisation intranasale, dont l'usage est homologué pour les personnes de 2 à 59 ans. Chaque dose de 0,2 ml de FluMist[®] (dose de 0,1 ml administrée dans chaque narine) contient $10^{(6,5)-(7,5)}$ unités de foyers de fluorescence (UFF) de virus vivants atténués et réassortis de chacune des trois souches, propagées dans des œufs exempts de pathogènes. Les souches grippales contenues dans FluMist[®] sont adaptées au froid et thermosensibles, de sorte qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures; de plus, comme elles sont atténuées, elles ne causent pas de syndrome grippal classique.

Des renseignements complets sur la composition de chaque vaccin dont l'utilisation est homologuée au Canada, ainsi qu'une brève description de son processus de fabrication, se trouvent dans la monographie. Cependant, les renseignements pertinents clés et les différences entre les produits sont mis en évidence dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des vaccins antigrippaux homologués au Canada, 2014-2015

Fabricant et nom du produit	Abbott Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Fluad®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur Fluzone®	Sanofi Pasteur Intanza®	AstraZeneca FluMist®	GSK Flulaval ^{MC} Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone® Quadrivalent
Préparations vaccinales	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VVAI	VQI	VQI
Type de vaccin	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté	Vivant atténué	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté
Voie d'administration	IM	IM	IM	IM	IM	IM	ID	Vaporisation intranasale	IM	IM
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	≥ 18 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 65 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 18 ans	2 à 59 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois
Quantité d'antigènes (de chacune des trois souches)	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	9 µg de HA/0,1 ml (18 à 59 ans) 15 µg de HA/0,1 ml (60 ans et plus)	10 ^{6,5-7,5} UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 ml administrée sous forme de dose de 0,1 ml dans chaque narine	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL
Adjuvant	Non	Non	Non	MF59 (émulsion huile dans	Non	Non	Non	Non	Non	Non

20 | DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2014-2015

Fabricant et nom du produit	Abbott Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Fluad®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur Fluzone®	Sanofi Pasteur Intanza®	AstraZeneca FluMist®	GSK Flulaval ^{MC} Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone® Quadrivalent
				l'eau)						
Présentations offertes	Seringues préréplées à dose unique avec ou sans aiguille	Fioles multidoses de 5 ml	Seringues préréplées à dose unique sans aiguille	Seringues préréplées à dose unique sans aiguille	Fioles multidoses de 5 ml, ampoules à dose unique, seringues préréplées à dose unique avec ou sans aiguille	Fioles multidoses de 5 ml, ampoules à dose unique, seringues préréplées à dose unique sans aiguille	Seringues préréplées à dose unique avec système de micro-injection Deux formulations (comme ci-dessus)	Vaporisateur de verre prérépli à usage unique	Fioles multidoses de 5 ml	Fioles à dose unique, seringues préréplées à dose unique sans aiguille
Durée de conservation des fioles multidoses après perforation	S.O.	28 jours	S.O.	S.O.	7 jours	28 jours	S.O.	S.O.	28 jours	S.O.
Thimérosal	Non	Oui	Non	Non	Oui – fioles multidoses seulement	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Non	Oui	Non
Antibiotiques (traces)	Gentamicine	Aucun	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Aucun	Néomycine	Néomycine	Gentamicine	Aucun	Aucun

Fabricant et nom du produit	Abbott Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Fluad®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur Fluzone®	Sanofi Pasteur Intanza®	AstraZeneca FluMist®	GSK Fluival ¹ mc Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone® Quadrivalent
Autres ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique*	Protéines d'œuf Protéines de poulet Formaldéhyde Bromure de cétyltriméthyl-ammonium Polysorbate 80	Protéines d'œuf Formaldéhyde Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Gélatine Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Hydrolysate de gélatine Sucrose Arginine Glutamate mono-sodique	Protéines d'œuf α-tocophéryle hydrogéné-succinate Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Sucrose

*Prière de consulter la monographie de produit pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux et des excipients qu'il renferme.

Abréviations : UFF (unités de foyers de fluorescence), GSK (GlaxoSmithKline), HA (hémagglutinine), ID (intradermique), IM (intramusculaire), VVAI (vaccin à virus vivant atténué contre la grippe), VTI (vaccin trivalent inactivé)

IV.2 Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité

L'efficacité potentielle d'un vaccin (estimation de l'efficacité avec laquelle le vaccin réussit à prévenir l'infection dans des conditions idéales, comme lors d'un essai clinique) varie en fonction de la capacité du système immunitaire du sujet (laquelle est souvent influencée par l'âge, la présence de maladies chroniques, la prise de médicaments, etc.), de la concordance entre la souche du vaccin et les souches du virus en circulation, de la manière dont l'efficacité réelle ou potentielle est mesurée (confirmée en laboratoire ou en regard du syndrome grippal), du test de laboratoire utilisé (réaction en chaîne de la polymérase, sérologie, culture), de la définition de cas de la maladie ainsi que du type de vaccin (inactivé ou vivant atténué). L'immunogénicité peut être utilisée dans les études lorsqu'il existe un corrélat de la protection, par exemple les titres d'anticorps sériques dirigés contre l'hémagglutinine dans le cas de la grippe. L'immunogénicité contre les souches incluses dans le vaccin antigrippal se mesure habituellement en comparant les titres d'anticorps anti-hémagglutinine avant et après la vaccination, habituellement de 21 à 28 jours après la vaccination.

IV.2.1 Efficacité potentielle et réelle

De nombreuses études prouvent l'efficacité du vaccin antigrippal, celui-ci étant plus efficace pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire que les effets répondant à la définition clinique de la maladie⁽¹⁸⁾. Chez des jeunes en santé (âgés de 16 ou 18 ans ou moins, selon l'étude), une recension systématique et des méta-analyses ont révélé que l'efficacité du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire a varié de 59 à 82 %; de même, un examen de la documentation mené en 2013, étudiant l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin antigrippal chez des enfants en santé âgés de 5 à 18 ans, a révélé que, bien que variable, l'efficacité du vaccin antigrippal contre la grippe confirmée en laboratoire s'établissait le plus souvent entre 65 et 85 %⁽¹⁹⁾⁻⁽³⁷⁾. L'efficacité contre la grippe sérologiquement confirmée a varié de 54 à 63 %, comparativement à un taux fluctuant entre 33 et 36 % pour ce qui est de l'efficacité contre la maladie clinique⁽³⁸⁾⁻⁽⁴⁰⁾. Dans l'ensemble, les études incluses dans l'examen de la documentation de 2013 font peu mention de l'efficacité du vaccin contre le syndrome grippal chez les enfants en bonne santé, bien qu'une des six études ayant évalué ce facteur semble indiquer un taux d'efficacité variant de 68 à 85 %⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽⁴¹⁾. D'autres études montrent que le VVAI est plus efficace que le VTI chez les enfants. Après réévaluation des données comparant l'efficacité du VVAI à celle du VTI chez les enfants, le CCNI en est venu à la conclusion que les données semblent fortement indiquer que le VVAI confère une meilleure protection que le VTI chez les jeunes enfants (de six ans et moins), les données pour les enfants plus âgés étant moins probantes⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Pour plus de renseignements sur les motifs justifiant l'utilisation de FluMist®, veuillez consulter la [section V.3](#) de la présente déclaration, la [Déclaration sur FluMist®](#) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-7/index-eng.php>) et l'Annexe 1 de la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013](#) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-2/appendix1-annexe1-fra.php>).

Dans une recension systématique portant sur des adultes en santé, l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal inactivé contre la grippe confirmée en laboratoire a été estimée à 80 % (IC à 95 %, de 56 à 91 %) et son efficacité réelle contre le syndrome grippal a été estimée à 30 % (IC à 95 %, de 17 à 41 %) lorsqu'il y avait une forte concordance entre les souches vaccinales et les souches en circulation⁽⁴⁴⁾. Deux autres études font état d'une efficacité légèrement moindre du vaccin, celle-ci ayant été estimée à 55 % (IC à 95 %, de 41 à 65 %) durant la saison 2006-

2007⁽⁴⁵⁾ et à 68 % (IC à 95 %, de 46 à 81 %) durant la saison 2007-2008⁽⁴⁶⁾. L'efficacité du vaccin chez les adultes en santé a été établie à 50 % (IC à 95 %, de 27 à 65 %) durant certaines saisons au cours desquelles la souche du vaccin ne correspondait pas au virus en circulation; cette discordance est cependant relative et le degré de protection croisée devrait varier⁽⁴⁷⁾⁻⁽⁴⁹⁾.

Chez les personnes âgées, l'efficacité réelle du vaccin correspond à environ la moitié de son efficacité chez les adultes en santé, et elle varie selon les résultats mesurés et la population à l'étude⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾. Des recensions systématiques montrent que la vaccination antigrippale réduit l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et des décès chez les personnes âgées⁽⁵⁰⁾ et qu'elle réduit également les exacerbations chez les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive⁽⁵²⁾.

Des études d'observation ont révélé que l'immunisation avait réduit le nombre de visites médicales, d'hospitalisations et de décès chez les personnes à risque élevé âgées de 18 à 64 ans⁽⁵³⁾, le nombre d'hospitalisations pour une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) chez les personnes âgées⁽⁵⁴⁾, ainsi que le nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes de 18 ans et plus souffrant de diabète sucré⁽⁵⁵⁾. Il convient toutefois d'interpréter avec prudence les études d'observation qui utilisent des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences dans l'état fonctionnel ou dans les comportements en matière de santé⁽⁵⁶⁾⁻⁽⁶⁰⁾.

L'efficacité du vaccin pourrait être plus faible dans certaines populations (p. ex. les personnes immunodéprimées, les personnes âgées) que chez les adultes en santé. Cependant, la possibilité d'une efficacité moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à haut risque de morbidité associée à la grippe, puisque les personnes vaccinées sont encore plus susceptibles d'être protégées que celles qui ne le sont pas.

Selon une recension systématique et une méta-analyse réalisées en 2012 par Osterholm et coll., et portant sur l'efficacité réelle et potentielle des vaccins, l'efficacité des VTI chez les adultes s'est révélée moindre que dans d'autres études. Les études incluses chez les 18 à 64 ans ont porté sur neuf saisons grippales, et l'efficacité commune du vaccin selon le modèle à effets aléatoires a été de 59 % (IC à 95 %, de 51 à 67 %). Les auteurs n'ont trouvé aucun article qui répondait à leurs critères d'inclusion quant à l'efficacité du VTI chez les enfants ou les adultes plus âgés. Ils ont constaté que l'efficacité réelle du vaccin contre la grippe saisonnière variait, 6 des 17 analyses examinées dans le cadre des neuf études ayant révélé une protection importante contre la grippe nécessitant une intervention médicale (patients hospitalisés et patients externes). L'efficacité commune du VVAI chez les enfants a été comparable à d'autres données publiées⁽⁶¹⁾. Les conclusions des auteurs de cet examen peuvent toutefois être sujettes à interprétation en raison des critères d'inclusion restrictifs utilisés pour choisir les données probantes dans le cadre de cet examen. La méthodologie utilisée par le CCNI s'appuie sur des critères d'inclusion plus vastes pour le choix des données probantes disponibles, de sorte que l'interprétation des données peut différer des autres examens.

Le CCNI continue d'encourager les recherches de qualité supérieure sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, car elles permettent d'obtenir des renseignements essentiels à l'appui des recommandations en matière de vaccination antigrippale et que les données sur plusieurs sujets pertinents demeurent incomplètes.

Sauf pour le VVAI, on dispose de données limitées sur l'efficacité potentielle des produits de vaccination plus récents. Bien que des sommaires soient présentés ci-dessous, il convient de consulter les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur Intanza^{®(15)} (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>), FluMist^{®(16)} (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-7/index-fra.php>) et Fluad^{®(17)} (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-6/index-fra.php>).

VTI pour administration intradermique (VTI-ID) (Intanza[®])

L'efficacité d'Intanza[®] contre la grippe confirmée en laboratoire et contre les complications grippales graves n'a pas été directement étudiée⁽¹⁵⁾.

VVAI (FluMist[®])

Un certain nombre d'études (VVAI contre placebo et VVAI contre VTI) ont été menées sur des enfants et des adultes. Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans), et une autre a comparé l'efficacité du VVAI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁶²⁾. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données qui comparent directement l'efficacité du VIT et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace chez les enfants de moins de six ans que chez les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant la supériorité du VVAI chez les enfants de moins de six ans sont de qualité supérieure, et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles obtenues de l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans. Contrairement à ce que l'on constate chez les enfants, la plupart des études comparatives effectuées chez des personnes âgées de 18 à 59 ans montrent soit que le VVAI et le VTI ont une efficacité potentielle similaire, soit que le VTI est plus efficace⁽¹⁶⁾.

VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[®])

L'efficacité de Fluad[®] n'a pas été étudiée directement; cependant, selon les quelques études d'observation disponibles, il semble que le risque d'hospitalisation pour la grippe et les complications de la grippe soient moindres chez les personnes âgées qui reçoivent ce vaccin que chez les sujets qui n'ont pas été vaccinés ou qui ont reçu un vaccin sous-unitaire sans adjuvant. Ces études comportent toutefois des limites méthodologiques importantes qui en compliquent l'interprétation⁽¹⁷⁾⁽⁶³⁾⁻⁽⁶⁷⁾.

Une étude d'observation canadienne réalisée en Colombie-Britannique par Van Buynder et coll. a comparé l'efficacité avec laquelle Fluad[®] et VIT réduisent la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées⁽⁶⁸⁾. Durant la première année de cette étude (saison 2011-2012), l'étude communautaire cas-témoin a porté sur des personnes âgées relevant de trois autorités sanitaires. Pour faire partie de cette étude, les participants devaient être âgés de 65 ans et plus, avoir manifesté un syndrome grippal et avoir subi un prélèvement et un test pour la grippe. Les participants incluaient des personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée et d'autres personnes vivant dans la collectivité. Le test de dépistage de la grippe a été effectué dans le cadre des soins cliniques systématiques. Les cas désignaient les personnes dont les tests de dépistage de la grippe étaient positifs, alors que les témoins étaient ceux ayant obtenu un test négatif. Le choix du vaccin administré a été déterminé sur la base de facteurs externes, notamment l'emplacement géographique et la disponibilité des vaccins, et ces facteurs n'ont pas été pris en compte. Il y a eu au total 84 cas et 198 témoins, ce que les

auteurs ont qualifié de très petit échantillon, qu'ils ont attribué au faible niveau d'activité grippale dans la collectivité cette année-là. Les résultats montrent que, dans un éventail d'analyses multivariées, Flud® a conféré une efficacité de 58 % (IC à 95 %, de 5 % à 82 %), et une efficacité du VTI de 24 % (IC à 95 %, de -129 à 75 %) [communication personnelle, P. Van Buynder, décembre 2013]. Cette étude n'a pas évalué la protection contre l'hospitalisation. Elle s'est poursuivie durant une deuxième année, et les autres résultats seront examinés après leur publication. Les limites de sa méthodologie devraient être prises en considération durant l'interprétation des résultats. Le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour privilégier l'emploi de Flud® plutôt que les autres VTI actuellement homologués au Canada.

IV.2.2 Immunogénicité

L'administration intramusculaire du VTI entraîne la production d'anticorps circulants de classe IgG dirigés contre les protéines virales hémagglutinine et neuraminidase ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les réponses à médiation tant humorale que cellulaire jouent un rôle dans l'immunité contre la grippe.

La production d'anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du sujet vacciné, son exposition antérieure et subséquente aux antigènes et la présence d'un déficit immunitaire. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont corrélés avec la protection vaccinale, sont généralement atteints dans les semaines suivant la vaccination, bien qu'une certaine protection puisse être acquise plus tôt.

Bien que l'on pense que l'immunité humorale joue un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux composants viraux internes, dans la protection contre les complications graves de la grippe, en particulier celles associées aux variations dans les sous-types HA (cassure et dérive)⁽⁶⁹⁾.

Étant donné que les virus de la grippe évoluent au fil des ans, l'immunité conférée durant une saison ne permettra pas de prévenir à coup sûr une infection causée par une souche ayant subi une dérive antigénique. Voilà pourquoi les composantes antigéniques du vaccin sont examinées et souvent modifiées chaque année et que la vaccination annuelle est recommandée. Même si les souches vaccinales n'ont pas changé, l'immunité diminue en général dans l'année qui suit la vaccination et la revaccination confère une protection optimale pour la saison grippale à venir. Il n'a pas été démontré que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuit à la réponse immunitaire chez le sujet vacciné.

Bien que la réponse anticorps initiale à certaines composantes du vaccin antigrippal puisse être plus faible chez les sujets âgés, un examen de la documentation n'a révélé aucune donnée indiquant que la baisse subséquente des anticorps soit plus rapide chez les personnes âgées que dans les groupes d'âge plus jeunes⁽⁷⁰⁾. La vaccination antigrippale peut entraîner la production de titres d'anticorps protecteurs chez une proportion substantielle d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, y compris les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives du système hématopoïétique et lymphatique et les patients infectés par le VIH⁽⁷¹⁾⁻⁽⁷⁵⁾. La plupart des études montrent que l'administration, durant la même saison, d'une deuxième dose du vaccin antigrippal aux personnes âgées ou à d'autres sujets dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne renforce pas l'immunité de façon cliniquement significative⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁶⁾⁻⁽⁷⁹⁾.

VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®)

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59 n'est pas bien établi et il a surtout été étudié dans des modèles *in vitro* et murins. Il ressort de ces études que l'adjuvant MF59 pourrait agir différemment des adjuvants à base d'aluminium. Ces études montrent que l'adjuvant MF59 agit localement au niveau des fibres musculaires pour créer un environnement immuno-stimulateur au point d'injection⁽⁸⁰⁾. L'adjuvant MF59 accroît l'influx de phagocytes (p. ex. macrophages et monocytes) au point d'injection. Les phagocytes ainsi recrutés sont stimulés encore plus par l'adjuvant, ce qui a pour effet d'accroître la production de chimiokines pour attirer un plus grand nombre de cellules immunitaires innées et de provoquer la différenciation des monocytes en cellules dendritiques⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾. L'adjuvant MF59 facilite ensuite l'internalisation de l'antigène par ces cellules dendritiques⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾. Le nombre globalement plus élevé de cellules disponibles localement augmente la probabilité d'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et l'antigène lui-même, ce qui assure un transport plus efficace de l'antigène vers les ganglions lymphatiques et améliore de ce fait la stimulation des lymphocytes T⁽⁸²⁾.

Selon les données d'essais comparatifs randomisés, Fluad® induit une immunogénicité supérieure et une réactivité croisée plus étendue que les vaccins sous-unitaires sans adjuvant, chez les adultes de 65 ans et plus. Ce vaccin affiche également des résultats semblables, quoique moins uniformes, pour ce qui est de l'amélioration de la réponse anticorps par rapport au vaccin à virion fragmenté, qui est le type de vaccin antigrippal le plus souvent utilisé au Canada. Les études comparant Fluad® au vaccin à virion fragmenté ont porté généralement sur le vaccin Mutagrip®, lequel n'est pas disponible au Canada. La seule étude ayant comparé Fluad® et Vaxigrip® indique des taux de séroprotection et de séroconversion comparables contre le virus H3N2, ainsi qu'une réponse immunitaire plus élevée contre les virus H1N1 et B chez les personnes de moins de 75 ans ayant reçu Fluad®⁽⁸⁴⁾. Des taux de séroprotection et de séroconversion plus élevés ont aussi été observés pour les trois souches, chez les personnes de 75 ans et plus qui avaient reçu Fluad®. Lors d'un essai clinique randomisé comparant Intanza® (VTI par voie intradermique) à Fluad® chez les participants âgés de 65 ans et plus, la non-infériorité du vaccin par voie intradermique comparativement au vaccin contenant l'adjuvant a été démontrée pour les souches des A/H1N1 et B à l'aide de la méthode de l'IH et pour les trois souches à l'aide du test d'hémolyse radiale simple (SRH)⁽⁸⁵⁾.

Une étude canadienne menée par le réseau PCIRN a examiné l'immunogénicité des vaccins Fluad® (vaccin inactivé trivalent avec adjuvant [VTIa]), Intanza 15® (VTI-ID) et Agriflu® (VTI sous-unitaire) chez des personnes ambulatoires âgées de 65 ans et plus qui vivaient dans la collectivité⁽⁸⁶⁾. Il s'agit d'une étude comparative randomisée qui a porté sur 911 participants. Les titres d'anticorps de base dirigés contre la souche B (Brisbane) étaient trop élevés pour obtenir une évaluation significative de la réponse après la vaccination. En ce qui a trait au virus H1N1, les taux de séroprotection mesurés par l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) ont été beaucoup plus élevés après l'administration du vaccin inactivé trivalent avec adjuvant qu'après l'utilisation d'autres vaccins; cette hausse n'a toutefois pas été corroborée par le test SRH. Quant au virus H3N2, les taux de séroprotection mesurés à la fois par IHA et SRH ont été beaucoup plus élevés après l'administration du VTIa qu'avec d'autres vaccins, mais aucune différence significative n'a été observée entre le VTI-ID et le VTI sous-unitaire. Durant l'essai de microneutralisation (MN), des titres d'anticorps ≥ 40 contre le virus H3N2 ont été plus souvent observés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins. Les titres moyens géométriques (TMG) contre les deux virus A ont été les plus élevés après l'administration du VTIa. Lorsque les réponses immunitaires ont été comparées selon les critères établis pour l'homologation des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées, les trois vaccins ont satisfait

au critère de séroprotection contre chaque virus (tests IHA et SRH). Selon le test IHA, les vaccins VT1a et VT1-ID ont tous deux satisfait au critère de séroconversion et au critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique en regard des virus de type A. Le VT1 n'a toutefois pas satisfait au critère de séroconversion en regard du virus H3N2. Selon le test SRH, le critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique n'a été atteint pour aucun des virus après l'administration du VT1-ID ou du VT1, mais il a été atteint contre les virus de type A après l'administration du VT1a. Bien que statistiquement significatives, les différences dans les taux de séroprotection et les ratios des TMG observés après l'utilisation du VT1a ou du VT1 ont été modestes. On ne sait pas encore avec certitude si cela se traduira par une meilleure protection contre l'infection.

Six mois après la vaccination, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui a trait aux taux résiduels de séroprotection contre les virus de type A; cependant, seuls les sujets qui avaient reçu le VT1a ont présenté des taux supérieurs à 60 % contre chaque virus, répondant ainsi au critère international d'évaluation de l'immunogénicité.

On ignore pour l'instant l'incidence de ces résultats d'immunogénicité sur l'efficacité clinique; cette question devra faire l'objet d'études plus poussées.

VT1-ID (Intanza®)

La peau constitue une puissante barrière immunitaire et contient un plus grand nombre de cellules dendritiques présentant l'antigène que les muscles. L'antigène grippal administré par voie intradermique a de grandes chances d'être en contact avec les cellules dendritiques locales. On pense ainsi que le vaccin stimule l'immunité à médiation cellulaire ainsi que la production d'anticorps. Il a été démontré que le vaccin intradermique Intanza® déclenche une réponse immunitaire comparable à celle produite par le VT1, avec ou sans adjuvant, administré par voie intramusculaire, les résultats variant quelque peu selon la méthode sérologique utilisée⁽¹⁵⁾. Pour plus de renseignements, veuillez consulter l'Addendum à la déclaration sur le vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière : Recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent inactivé intradermique (VT1-ID)⁽¹⁵⁾ (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>).

VVAI (FluMist®)

Le VVAI (FluMist®), qui est administré par voie intranasale, produirait une réponse immunitaire qui imite celle induite par l'infection naturelle par des virus de type sauvage, produisant une immunité à la fois muqueuse et générale. Les anticorps muqueux locaux protègent les voies respiratoires supérieures et peuvent jouer un rôle plus important dans la protection que les anticorps sériques.

Des études ont montré que la réponse anticorps mesurée par l'épreuve IHA après l'administration du VVAI était prédictive d'une protection, bien que des études sur l'efficacité potentielle aient indiqué une protection malgré l'absence d'une réponse immunitaire importante⁽¹⁶⁾. Chez les enfants, l'immunogénicité du VVAI s'est révélée égale, voire supérieure, à celle du VT1 pour les trois souches du virus tandis que, chez les adultes, le VT1 a généralement conféré une protection plus grande que le VVAI. Les taux de séroconversion au VVAI ont également été plus élevés chez les sujets initialement séronégatifs que chez ceux qui étaient séropositifs au départ, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes, car l'immunité préexistante peut nuire à la réponse à un vaccin vivant⁽¹⁶⁾. Pour plus de renseignements,

veuillez consulter les justifications énoncées ci-après ainsi que la déclaration complémentaire du CCNI concernant FluMist[®](16) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-7/index-fra.php>).

Considérations relatives aux enfants

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants de moins de neuf ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois afin de conférer une protection⁽⁸⁷⁾⁻⁽⁸⁹⁾. Plusieurs chercheurs ont examiné la question pour savoir s'il fallait administrer ces deux doses initiales durant la même saison⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁰⁾. Englund et coll. ont fait état de taux d'immunogénicité comparables chez les enfants de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons consécutives, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes, ou pratiquement les mêmes, d'une année à l'autre⁽³⁾⁽⁶⁾. Les taux de séroprotection contre la composante B ont toutefois été considérablement réduits durant la deuxième saison, lorsque la lignée B avait été sensiblement modifiée, ce qui laisse croire que des changements importants dans la lignée B réduisent les avantages de la stimulation par la vaccination précédente⁽²⁾⁽⁶⁾. La question de l'efficacité de la primovaccination-rappel lorsque la lignée du virus B subit des modifications majeures d'une saison à l'autre devra donc faire l'objet d'études plus approfondies⁽⁹¹⁾. Comme les enfants de 6 à 23 mois sont moins susceptibles d'avoir déjà été exposés au virus de la grippe, il convient de faire des efforts particuliers pour s'assurer que les enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés reçoivent les deux doses du vaccin.

Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes du vaccin⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾. Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du VTI chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>).

Chez les jeunes enfants âgés de six ans ou moins, l'immunogénicité du VVAI s'est révélée égale ou supérieure à celle du VTI pour les trois souches du virus alors que chez les adultes, le VTI a généralement conféré une protection plus grande que le VVAI. On possède moins de données attestant la supériorité du VVAI chez les enfants de plus de six ans.

Il n'est pas recommandé d'administrer les vaccins antigrippaux actuellement disponibles aux nourrissons de moins de six mois, car leur efficacité n'a pas été démontrée dans ce groupe d'âge.

IV.3 Administration du vaccin contre la grippe : posologie et calendrier

Étant donné l'éventail de vaccins antigrippaux actuellement sur le marché, il importe que les praticiens comprennent les différences précises qui existent entre les produits dont ils feront usage et qu'ils en tiennent compte, notamment quant aux indications relatives à l'âge, à la voie d'administration, à la posologie et au calendrier d'administration. La posologie recommandée pour chacun des produits homologués est présentée au Tableau 4.

Le CCNI recommande d'administrer une dose complète (0,5 ml) du VTI ou du VQI aux enfants âgés de 6 à 35 mois, comme cela est recommandé pour les enfants plus âgés et les adultes¹. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier devraient recevoir une dose par saison grippale les années suivantes.

Les méthodes d'administration des vaccins sont examinées dans le Guide canadien d'immunisation (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-fra.php>). Dans le cas des vaccins antigrippaux administrés par voie intramusculaire, le muscle deltoïde est le point d'injection recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus, et la partie antérolatérale de la cuisse est le point d'injection recommandé chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois. Le point d'injection recommandé pour Intanza®, qui est administré par voie intradermique au moyen du système de micro-injection fourni, est la région deltoïdienne.

Le VVAI (FluMist®) ne doit être administré que par voie intranasale; il ne faut donc pas l'injecter par voie intramusculaire ou intradermique. Il est offert en vaporisateur prérempli à usage unique contenant 0,2 ml de vaccin. En tenant le dispositif à la verticale, on vaporise environ la moitié (0,1 ml) du vaccin dans une narine, puis on retire le séparateur de dose pour vaporiser le reste du vaccin (0,1 ml) dans l'autre narine.

¹ Ces renseignements diffèrent de ceux contenus dans la monographie de produit. Comme nous l'avons noté dans le préambule de la présente déclaration, les *indications et les autres renseignements figurant ici peuvent différer de l'information fournie dans les monographies de produit/notices des fabricants canadiens*.

Tableau 4. Vaccin antigrippal: posologie et voie d'administration recommandées, selon l'âge, pour la saison 2014-2015

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant [†] ou VQI IM	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) IM	VTI pour administration intradermique (Intanza®) ID	VVAI (FluMist®)* IN	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 ml ⁱ	—	—	—	1 ou 2**
2 à 8 ans	0,5 ml	—	—	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1 ou 2**
9 à 17 ans	0,5 ml	—	—	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 ml	—	0,1 ml (9 µg/souche) [‡]	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 ml	—	0,1 ml (15 µg/souche)	—	1
65 ans et plus	0,5 ml	0,5 ml	0,1 ml (15 µg/souche)	—	1

VTI = vaccin trivalent inactivé VQI = vaccin quadrivalent antigrippal inactivé VVAI = vaccin antigrippal vivant atténué

IM = intramusculaire ID = intradermique IN = voie intranasale

[†] Influvac® 18 ans et plus, Fluviral® 6 mois et plus, Agriflu® 6 mois et plus, Vaxigrip® 6 mois et plus et Fluzone® 6 mois et plus.

*Le CCNI recommande l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants et les adolescents en bonne santé, qui sont âgés de 2 à 17 ans et qui ne présentent aucune contre-indication. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que ce vaccin serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VTI devrait être utilisé.

**Les enfants âgés d'au moins 6 mois et de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants

ⁱ Ces renseignements diffèrent de ceux contenus dans la monographie de produit. Comme nous l'avons noté dans le préambule de la présente déclaration, les indications et les autres renseignements figurant ici peuvent différer de l'information fournie dans les monographies de produit/notices des fabricants canadiens.

admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison, au cours des années suivantes.

‡ Dans le cas des adultes immunodéprimés, on devrait envisager d'administrer une préparation de 15 µg pour améliorer la réponse immunitaire.

IV.3.1 Administration du vaccin contre la grippe aux personnes allergiques aux œufs

Après une étude approfondie, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir une dose complète du VTI contre la grippe sans avoir à subir au préalable un de test cutané, qu'elles aient ou non déjà eu une réaction allergique grave aux œufs, et sans avoir à tenir compte de considérations particulières, notamment quant au lieu de vaccinationⁱⁱ. Des recommandations semblables ont été émises concernant le VQI en fonction des avis d'experts, de la compréhension des procédés de fabrication du VQI qui s'apparentent à ceux du VTI et de l'information concernant la teneur d'albumine des œufs dans les vaccins actuels. Le délai d'attente après la vaccination devrait être le même que d'habitude – veuillez consulter le *Guide canadien d'immunisation* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-fra.php>). Cependant, comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs devraient en tout temps avoir l'équipement nécessaire et être prêts à intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination.

Les données qui appuient cette recommandation sont tirées de DesRoches et coll. (2012)⁽⁹⁴⁾ et de Greenhawt et coll. (2012)⁽⁹⁵⁾. DesRoches et coll. ont mené deux études, soit une étude de cohorte prospective (durant les saisons grippales 2010-2011 et 2011-2012) dans cinq hôpitaux canadiens et une étude de cohorte rétrospective (saisons grippales 2007-2008, 2008-2009 et 2009-2010) dans un hôpital canadien. Ces études ont notamment porté sur des patients allergiques aux œufs, y compris des personnes atteintes d'une allergie grave définie par la manifestation d'une réaction anaphylactique ou de symptômes cardiorespiratoires après l'ingestion d'œufs. Pour ces deux études, les patients ont été examinés immédiatement avant la vaccination par Fluviral® et ils ont été gardés en observation pendant 60 minutes avant d'être réexaminés. Durant les cinq saisons grippales à l'étude, 457 doses du VTI contre la grippe saisonnière ont été administrées à 367 patients dont 132 (153 doses) avaient des antécédents d'allergie grave aux œufs. Quatre patients ont manifesté des symptômes bénins de type allergique après avoir reçu un vaccin contre la grippe (un cas d'urticaire, deux cas de vomissements et un cas d'eczéma), mais aucun n'a manifesté d'effets indésirables après avoir reçu le vaccin alors recommandé. Bien que 13 patients aient présenté de légers symptômes de type allergique dans les 24 heures suivant la vaccination, aucun des 367 patients n'a fait de réaction anaphylactique.

DesRoches et coll. ont également fait un examen de la documentation sur les patients allergiques aux œufs qui avaient été vaccinés. Ils ont recensé au total 26 études, représentant 4 729 doses de vaccin antigrippal administré à 4 172 patients allergiques aux œufs, dont 513 qui présentaient une allergie grave. Aucun des 4 172 patients n'a fait de réaction anaphylactique après avoir reçu le vaccin contre la grippe. En ce qui a trait aux 597 doses administrées aux 513 patients ayant des antécédents de réaction allergique grave aux œufs,

ⁱⁱ Ces renseignements diffèrent de ceux contenus dans la monographie de produit. Comme nous l'avons noté dans le préambule de la présente déclaration, les indications et les autres renseignements figurant ici peuvent différer de l'information fournie dans les monographies de produit/notices des fabricants canadiens.

l'IC à 95 % du risque d'anaphylaxie a été de 0 à 0,62 %⁽⁹⁴⁾. Greenhawt et coll. (2012), utilisant comme critères d'inclusion des antécédents de réaction grave, dont l'anaphylaxie, après l'ingestion d'œufs, ainsi qu'un test cutané positif ou des données indiquant la présence d'anticorps IgE sériques spécifiques dirigés contre les œufs, ont mené une étude multicentrique en deux phases. La phase I a consisté en un essai prospectif randomisé en double insu contre placebo sur le TVI administré à des enfants allergiques aux œufs selon une démarche en deux étapes : le groupe A a reçu une première dose de 0,1 ml du vaccin antigrippal, qui a été suivie du reste de la dose indiquée selon l'âge si le sujet ne présentait aucune réaction après 30 minutes. Quant au groupe B, il a d'abord reçu une injection de sérum physiologique qui a été suivie, après 30 minutes sans réaction, de la dose complète du vaccin indiquée selon l'âge. La phase II a consisté en une analyse rétrospective comparant l'administration du TVI en doses uniques et fractionnées chez des sujets admissibles ayant refusé de participer à l'essai comparatif randomisé. Aucun des participants à ces deux phases n'a eu de réaction allergique après avoir reçu le VT⁽⁹⁵⁾.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée permettant d'appliquer cette recommandation au vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI).

IV.4 Conditions d'entreposage

Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C et ne doit pas être congelé. Veuillez vous reporter à chacune des monographies de produit pour obtenir plus de précisions.

IV.5 Administration simultanée d'autres vaccins

Des études menées ne montrent aucun risque d'interférence lorsque le VVAI est administré en association avec le vaccin RRO, le vaccin RORV ou le vaccin antipoliomyélitique bivalent oral⁽⁹⁶⁾⁻⁽⁹⁸⁾. Aucune étude n'a été menée pour examiner le risque d'interférence entre le VVAI et d'autres vaccins vivants lorsqu'ils sont administrés de façon séquentielle au cours d'une période de moins de 28 jours. Cependant, d'après les avis d'experts, le CCNI recommande que le VVAI par voie intranasale soit administré en même temps que des vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces derniers.

L'administration concomitante du VVAI intranasal et de vaccins vivants par voie parentérale ne devrait causer aucune interférence, car le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) est peuplé de lymphocytes B, de lymphocytes T et de cellules accessoires qui sont distincts, sur le plan phénotypique et fonctionnel, du tissu lymphoïde systémique qui répond aux vaccins parentéraux. De même, aucune interférence ne devrait être observée lors de l'administration concomitante du VVAI intranasal et de vaccins vivants oraux, car les réponses immunitaires des muqueuses affichent elles aussi un haut degré de compartimentalisation entre les différents sites des muqueuses (voie nasale ou buccale), en raison des fortes restrictions sur la recirculation des cellules lymphoïdes⁽⁹⁹⁾.

L'administration du VVAI, en même temps que des vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces derniers, constitue un changement par rapport à la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013* qui énonçait des règles précises quant au moment d'administrer le VVAI et d'autres vaccins vivants. Il est à noter que les règles relatives au moment de l'administration de deux

vaccins parentéraux vivants sont encore applicables. Pour plus de renseignements sur les règles relatives au moment de l'administration des vaccins, veuillez consulter le *Guide canadien d'immunisation* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-fra.php>).

Lorsqu'il faut faire plusieurs injections au cours d'une même consultation, il est préférable de changer de membre pour l'injection de chaque vaccin. Si cela n'est pas possible, les injections administrées dans un membre doivent être espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre. Il faut également utiliser un nouveau dispositif d'administration (aiguille et seringue) pour chaque injection.

Il y a un chevauchement considérable des groupes cibles pour lesquels le vaccin antigrippal et le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandés. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner contre le pneumocoque les personnes admissibles, conformément au *Guide canadien d'immunisation*⁽¹⁰⁰⁾.

IV.6 Effets indésirables

Vaccin antigrippal inactivé

Le vaccin antigrippal inactivé ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Chez les adultes, les vaccins administrés par voie IM causent souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à deux jours, mais celle-ci nuit rarement aux activités normales. On n'a observé aucune augmentation des cas de fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le VTI par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo.

Le VTI est sûr et bien toléré chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez au plus 7 % des enfants en santé de moins de 3 ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez un faible pourcentage ($\leq 12\%$) d'enfants vaccinés âgés entre 1 et 5 ans.

Les formulations multidoses de vaccin antigrippal inactivé dont l'utilisation est homologuée au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾. De vastes études de cohortes faites à partir de bases de données sur la santé n'ont établi aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et la manifestation d'effets neurodéveloppementaux, y compris les troubles du spectre de l'autisme⁽¹⁰³⁾. Malgré l'absence de données indiquant l'existence d'un risque associé à ces vaccins, les fabricants de vaccins antigrippaux du Canada travaillent actuellement à la production et à la commercialisation de vaccins sans thimérosal. Toutes les formulations à dose unique du VTI (et du VVAI) sont exemptes de thimérosal.

Durant la saison grippale 2000-2001, des cas de syndrome oculo-respiratoire (SOR), défini par l'apparition d'une rougeur oculaire bilatérale et/ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou d'œdème facial ont été signalés dans les 24 heures suivant l'administration du VTI⁽¹⁰⁴⁾. Depuis, un moins grand nombre de cas ont été signalés. Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le SOR n'a pas été élucidé, mais est considéré comme distinct de l'allergie provoquée par la médiation des IgE.

Les personnes revaccinées chez lesquelles il y a récurrence du SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR. Pour plus de renseignements sur le SOR, veuillez consulter le RMTC, 2005, volume 31 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/rm3121a-fra.php>).

VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®)

Le VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) produit des réactions locales (douleur, érythème et induration) beaucoup plus fréquemment que les vaccins comparables sans adjuvant, mais celles-ci sont classées comme bénignes et transitoires. Les réactions générales (myalgie, céphalée, fatigue et malaise) sont aussi, voire plus, fréquentes avec Fluad® qu'avec des vaccins sans adjuvant, mais ces réactions sont qualifiées de bénignes à modérées et de transitoires.

L'incidence d'effets locaux et généraux est similaire lorsque Fluad® est ré-administré au cours des saisons grippales subséquentes. La proportion des effets secondaires graves est comparable après l'administration de Fluad® et des vaccins de comparaison⁽¹⁷⁾.

VTI-ID (Intanza®)

Le VTI-ID (Intanza®) cause des réactions au point d'injection plus fréquentes et plus marquées (érythème, œdème, induration et prurit) que les vaccins administrés par voie IM. Ces réactions sont généralement bénignes et se résorbent de manière spontanée en quelques jours. Les réactions générales associées à Intanza® sont comparables à celles causées par un vaccin administré par voie IM, sauf en ce qui concerne la myalgie, qui est moins fréquente avec Intanza®. Pour plus de renseignements, veuillez consulter l'Addendum du CCNI sur Intanza®⁽¹⁵⁾ (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>).

VVAI (FluMist®)

Le VVAI (FluMist®) est composé de virus atténués qui ne peuvent se répliquer efficacement qu'à la température qui règne dans la muqueuse nasale. Les effets indésirables qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI sont la congestion nasale et le coryza. Dans une vaste étude sur l'efficacité potentielle du VVAI, ce n'est que dans le groupe des enfants de moins de 24 mois que la respiration sifflante a été plus fréquente après le VVAI plutôt qu'après le VTI⁽¹⁶⁾.

Les études portant sur FluMist® ont montré que le virus vaccinal peut être récupéré par écouvillonnage nasal chez les enfants et les adultes après la vaccination (excrétion du virus). La fréquence de l'excrétion diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination. L'excrétion virale est généralement inférieure aux niveaux requis pour transmettre l'infection, bien qu'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée. Pour plus de renseignements sur le VVAI et l'excrétion virale, veuillez consulter la déclaration complémentaire du CCNI sur FluMist®⁽¹⁶⁾ (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-7/index-fra.php>).

Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certaines composantes du vaccin. Veuillez consulter le *Guide canadien d'immunisation*⁽¹⁰⁰⁾ pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de l'administration du vaccin et de la prise en charge des effets secondaires, y compris l'anaphylaxie.

En se basant sur une recension d'études menées entre 1976 et 2005, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu que le vaccin de 1976 contre la grippe porcine avait été associé à un risque accru de syndrome de Guillain-Barré. Les données n'étaient toutefois pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le syndrome de Guillain-Barré chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière⁽¹⁰⁵⁾. Des études plus récentes semblent indiquer que le risque absolu de présenter un syndrome de Guillain-Barré durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas en excès pour un million de vaccins⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾, ce qui se compare aux résultats de l'étude menée par Kwong et coll. en 2013⁽¹⁰⁸⁾. Cette étude autocontrôlée, qui a examiné le risque de syndrome de Guillain-Barré après avoir reçu le vaccin contre la grippe saisonnière et après une consultation médicale pour l'infection grippale (variable substitutive pour la grippe), a révélé que les risques attribuables étaient de 1,03 admission relativement au syndrome de Guillain-Barré pour un million de vaccinations, comparativement à 17,2 admissions relativement au syndrome de Guillain-Barré pour un million de consultations médicales donnant lieu à un code de diagnostic associé à la grippe. Ces observations montrent que la vaccination antigrippale et l'infection grippale sont toutes deux associées à un faible risque attribuable de syndrome de Guillain-Barré, le risque associé à l'infection grippale étant toutefois supérieur à celui associé à la vaccination. Kwong a par ailleurs constaté que le risque maximal de syndrome de Guillain-Barré s'observait durant les semaines 2 à 4 suivant la vaccination, alors qu'après une consultation médicale, le risque était maximal durant la première semaine et demeurait élevé pendant jusqu'à quatre semaines. Le risque de syndrome de Guillain-Barré associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque du syndrome associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination⁽¹⁰⁹⁾⁻⁽¹¹³⁾.

IV.7 Contre-indications et précautions

IV.7.1 Contre-indications

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux :

- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure;
- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à l'une des composantes du vaccin, à l'exception des personnes allergiques aux œufs (voir la section IV.3.1).

Pour plus de renseignements sur l'innocuité des vaccins et sur l'anaphylaxie, veuillez consulter le *Guide canadien d'immunisation* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-fra.php>).

Autres contre-indications propres au VVAI (FluMist®)

FluMist® ne doit pas être administré aux :

- enfants de moins de 24 mois en raison du risque accru de respiration sifflante;
- sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active), ni à ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination;
- enfants et adolescents (de 2 à 17 ans) qui prennent actuellement de l'acide acétylsalicylique ou un traitement contenant de l'acide acétylsalicylique en raison de l'association du syndrome de Reye à l'acide acétylsalicylique et à l'infection par le virus de la grippe de type sauvage. Il est recommandé de ne pas utiliser de médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique chez les jeunes de moins de 18 ans pendant quatre semaines après l'administration de FluMist®;
- femmes enceintes, parce qu'il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué et qu'on ne dispose pas pour le moment de suffisamment de données quant à son innocuité. Ce vaccin n'est toutefois pas contre-indiqué chez les femmes qui allaitent;
- aux personnes présentant des troubles liés à l'immunodépression, résultant d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement, puisque le vaccin contient un virus vivant atténué.

IV.7.2 Précautions

Avant d'administrer le vaccin antigrippal, il est important d'observer les précautions suivantes, notamment en cas de réactions allergiques aux doses de vaccin antérieures, de syndrome oculo-respiratoire (SOR) et de maladie aiguë grave avec ou sans fièvre.

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes ayant déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique apparente importante au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex. constriction de la gorge, dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers d'une revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie/immunologie ou en santé publique, ou une combinaison de ces spécialités.

Compte tenu de la morbidité et la mortalité considérables associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être établi qu'après confirmation par un spécialiste en allergologie ou immunologie, ce qui pourrait nécessiter des tests cutanés. Les personnes allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin antigrippal ne courent pas un plus grand risque d'allergie au vaccin antigrippal.

Les personnes qui ont déjà présenté un syndrome oculo-respiratoire, y compris les cas graves (rougeur bilatérale des yeux, toux, mal de gorge, enrouement, œdème du visage) mais sans infection des voies respiratoires inférieures, peuvent recevoir de nouveau le vaccin antigrippal sans danger. Un expert devrait toutefois être consulté avant de vacciner une personne qui a présenté un SOR avec symptômes des voies respiratoires inférieures. Pour plus de renseignements sur le SOR, veuillez consulter le document *Syndrome oculo-respiratoire après la vaccination antigrippale : examen des données de surveillance post-commercialisation pendant quatre saisons grippales au Canada* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/rm3121a-fra.php>). Les fournisseurs de soins de santé qui ne sont pas certains si

une personne a déjà présenté un syndrome oculo-respiratoire ou une réaction immunitaire d'hypersensibilité à médiation IgE devraient demander conseil.

Même si, comme l'indique la section IV.6 de la présente déclaration, les données probantes sur la vaccination antigrippale et le syndrome de Guillain-Barré n'étaient pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre ce syndrome chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière. Il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont déjà présenté le syndrome dans les six semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure. Le risque de récurrence du syndrome associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque du syndrome associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination. Pour un examen plus détaillé des données probantes sur le lien entre le syndrome de Guillain-Barré et la vaccination antigrippale, veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 (adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>)

L'administration du vaccin antigrippal saisonnier devrait habituellement être retardée chez les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.

Bien que le vaccin antigrippal puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas révélé l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes ayant reçu le vaccin antigrippal.

Autres précautions propres au VVAI (FluMist®)

Les personnes qui reçoivent le vaccin FluMist® devraient éviter tout contact étroit avec des personnes présentant des troubles graves liés à l'immunodépression (p. ex. receveurs d'une transplantation de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins deux semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus du vaccin aux personnes immunodéprimées.

Il est aussi recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par des antiviraux contre la grippe (l'oseltamivir et le zanamivir) avant d'administrer FluMist® et d'attendre deux semaines après la vaccination par FluMist® avant d'administrer des antiviraux contre la grippe, à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical. Si des antiviraux sont administrés pendant cette période (entre 48 heures avant l'administration de FluMist® et deux semaines après), il faut envisager une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral.

IV.8 Surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation

La surveillance post-commercialisation des effets secondaires suivant l'immunisation peut fournir d'importantes données sur l'innocuité des vaccins dont l'utilisation a été homologuée, en permettant notamment de détecter des effets secondaires suivant l'immunisation jusque-là inconnus ou une augmentation de la fréquence ou de la gravité de réactions au vaccin déjà répertoriées. Au Canada, les données d'innocuité post-commercialisation sont recueillies grâce

à des systèmes de surveillance passifs, et les données sont signalées à titre volontaire. Les déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation sont saisies par le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI).

Le SCSESSI comprend également un volet de surveillance active menée par un programme de surveillance des enfants en hôpital connu sous le nom d'IMPACT (Programme canadien de surveillance active de l'immunisation). Il est important de comprendre que, même si de tels systèmes fournissent des renseignements importants sur les signes de problèmes d'innocuité, la déclaration d'un effet secondaire suivant l'immunisation n'implique pas une causalité et, dans la majeure partie des cas, il est impossible d'établir une telle causalité. En outre, comme la taille de la population à risque ne peut être déterminée et que les effets secondaires suivant l'immunisation ne sont pas tous signalés, il est impossible d'utiliser les données de surveillance passive pour estimer l'incidence de ces effets.

Les données provenant du SCSESSI indiquent que les vaccins contre la grippe saisonnière ont un profil d'effets secondaires suivant l'immunisation sûr et stable, sans événement inattendu. Un important problème d'innocuité lié au syndrome oculo-respiratoire en 2000-2001 fait toutefois exception à cette règle, comme l'indique la section IV.6 ci-dessus. Le nombre et le type de déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation, qui ont été reçues après l'administration des vaccins au cours de la saison 2012-2013, se comparent à ceux des saisons précédentes. Au début de la saison 2012-2013, la distribution d'Agriflu® et de Fluad® a été temporairement interrompue au Canada par mesure de précaution, après que des rapports eurent fait état d'agglutination des particules dans le vaccin en Europe. Un examen réalisé par Santé Canada n'a révélé aucun problème d'innocuité, et les produits ont été distribués pour utilisation dans l'ensemble du Canada. Aucun signal n'a été détecté par le SCSESSI pour ces vaccins ou d'autres vaccins antigrippaux; le profil d'innocuité correspond à celui des saisons passées.

V. RECOMMANDATIONS

V.1 Considérations générales

Les prestataires de soins de santé peuvent offrir le vaccin contre la grippe saisonnière lorsqu'il devient disponible, étant donné que l'activité grippale saisonnière peut commencer dès novembre dans l'hémisphère Nord. Les décisions concernant le moment précis de la vaccination dans un endroit ou une région géographique donnée doivent être prises en tenant compte des facteurs épidémiologiques locaux (activité grippale, moment et intensité), des moments opportuns pour la vaccination, ainsi que d'autres considérations liées aux programmes. Il est possible d'obtenir d'autres avis concernant le calendrier des programmes de vaccination contre la grippe en consultant les ressources en santé publique locales.

Même s'il est préférable de donner le vaccin avant le début de la saison grippale, on peut quand même l'administrer jusqu'à la fin de la saison. Les vaccinateurs doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin antigrippal aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

Les risques et avantages de la vaccination antigrippale devraient être abordés avant la vaccination, de même que les risques associés au fait de ne pas recevoir le vaccin.

V.2 Personnes pour qui le vaccin est recommandé

Les vaccins antigrippaux actuels homologués au Canada sont immunogènes, sûrs et comportent peu d'effets secondaires. Le vaccin antigrippal peut être administré à toute personne de six mois ou plus pour laquelle il n'existe aucune contre-indication.

Selon de récents examens de la documentation réalisés par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 64 ans. Comme les données montrent que la vaccination antigrippale profite aux personnes de tous âges, le CCNI recommande désormais que toutes les personnes âgées de six mois et plus se fassent vacciner contre la grippe, en ciblant notamment les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes mentionnées au Tableau 5.

En ce qui concerne la protection indirecte, c'est-à-dire la protection des autres groupes de personnes en contact avec des personnes vaccinées, le CCNI a passé en revue les données probantes portant sur des enfants d'âge scolaire. Certaines études indiquent une protection indirecte, mais d'autres non. La décision d'inclure certains groupes précis dans les programmes provinciaux/territoriaux publics dépend de multiples facteurs tels que l'évaluation des coûts et des avantages, ainsi que d'autres critères relatifs aux programmes et aux opérations, comme la durée de conservation du vaccin et les stratégies de mise en œuvre.

Le CCNI n'a pas examiné les données indiquant les avantages de vacciner les personnes en santé âgées de 5 à 64 ans à l'échelle de la population (p. ex. programmes publics de vaccination antigrippale pour ces groupes ou programmes universels de vaccination). D'autres données, notamment des données plus poussées sur le fardeau de la maladie, sur le rapport coût/efficacité, ainsi que sur les différents aspects et objectifs du programme, devraient être prises en compte pour mieux étayer les décisions à l'échelle provinciale ou locale quant aux programmes mis en place (programmes publics de vaccination pour les personnes en santé de 5 à 64 ans ou programmes universels de vaccination antigrippale).

Afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, les programmes de vaccination devrait cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications associées à la grippe, celles qui pourraient transmettre la grippe aux personnes à risque élevé de complications (voir le Tableau 5) et celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Ces groupes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination contre la grippe au Canada.

Le CCNI recommande également que les personnes qui viennent en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière. Le CCNI a toutefois conclu que les données sont actuellement insuffisantes pour recommander la vaccination antigrippale systématique des ouvriers des porcheries. Pour plus de renseignements concernant cette recommandation précise, veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-4/index-fra.php>).

Tableau 5 : Personnes pour qui le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé :

Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

- Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
 - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
 - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
 - cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement);
 - néphropathie;
 - anémie ou hémoglobinopathie;
 - affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration;
 - obésité morbide (IMC ≥ 40)⁽¹¹⁴⁾;
 - enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies traitées pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à la grippe.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de 65 ans et plus.
- Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois.
- Femmes enceintes en santé (le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de gestation, c'est-à-dire qu'il est plus élevé pendant le troisième trimestre que pendant le deuxième).
- Autochtones.

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
 - contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
 - contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir un vaccin contre la grippe;

- membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants âgés de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

Autres

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.

V. 2.1 Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'affections chroniques mentionnées au Tableau 5.

Comme l'indique le Tableau 5, un certain nombre d'affections chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe et pourraient être exacerbées par l'infection grippale.

Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.

Ces résidents présentent souvent un ou plusieurs problèmes de santé chronique et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la grippe.

Personnes de 65 ans et plus.

Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé⁽¹¹⁵⁾, et les taux de mortalité augmentent avec l'âge⁽¹³⁾.

Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois.

En se fondant sur des données existantes, le CCNI recommande l'inclusion de tous les enfants âgés de 6 à 59 mois parmi les personnes chez qui l'administration du vaccin antigrippal est recommandée. Pour plus de renseignements sur les enfants âgés de 24 à 59 mois, veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-2/index-fra.php>) et, pour les

enfants de 6 à 23 mois, veuillez consulter la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>).

Femmes enceintes

Le CCNI recommande que toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de leur grossesse, figurent parmi les personnes devant recevoir le vaccin antigrippal en priorité; le CCNI fonde cette recommandation sur le risque de morbidité associée à la grippe chez les femmes enceintes⁽¹¹⁶⁾⁻⁽¹²⁰⁾, sur les données faisant état d'effets néonataux indésirables associés à l'hospitalisation pour une maladie respiratoire ou à la grippe chez la mère durant la grossesse⁽¹²¹⁾⁻⁽¹²⁴⁾, sur les données attestant que la vaccination des femmes enceintes protège les nouveau-nés contre la grippe et l'hospitalisation associée à la grippe⁽¹²⁵⁾⁻⁽¹²⁸⁾, ainsi que sur les données indiquant que les bébés nés durant la saison de la grippe de mères vaccinées sont moins susceptibles d'être prématurés, d'être petits pour leur âge gestationnel ou d'avoir un faible poids à la naissance⁽¹²⁹⁾⁻⁽¹³²⁾.

L'innocuité du vaccin antigrippal au cours de la grossesse a été examinée⁽¹³³⁾. Des études actives sur l'administration du vaccin antigrippal durant la grossesse ont permis de ne déceler aucun problème chez la mère ou le fœtus en lien avec la vaccination antigrippale⁽¹³⁴⁾. Malgré la petite taille cumulative des échantillons de ces études actives portant sur la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes, surtout pour le premier trimestre, la surveillance passive n'a pas soulevé de préoccupation sur l'innocuité de vaccin bien que celui-ci soit utilisé au cours de la grossesse depuis plusieurs décennies⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾⁽¹³³⁾⁽¹³⁵⁾. La surveillance à la suite de l'utilisation du vaccin pH1N1, adjuvanté ou non, chez plus de 100 000 femmes enceintes au Canada et chez plus de 488 000 femmes enceintes en Europe, n'a révélé aucune préoccupation relativement à l'innocuité du vaccin⁽¹³⁶⁾⁽¹³⁷⁾.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la vaccination antigrippale durant la grossesse et pour connaître les autres données sur lesquelles le CCNI s'est basé pour formuler cette recommandation, veuillez consulter la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>) et la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-2/index-fra.php>).

Autochtones

S'appuyant sur le corpus de données indiquant que le taux d'hospitalisation et de mortalité associées à la grippe est plus élevé chez les Autochtones, le CCNI recommande l'inclusion des Autochtones parmi les groupes devant recevoir en priorité le vaccin antigrippal.

Selon certains, le risque accru de grippe grave parmi la population autochtone est attribuable à de multiples facteurs, notamment à la forte prévalence d'affections chroniques (p. ex. diabète, maladies pulmonaires chroniques et insuffisance rénale terminale)⁽¹³⁸⁾ dans cette population, à l'obésité, aux retards dans l'accès aux soins, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux maladies due à des logements insalubres et surpeuplés⁽¹³⁹⁾⁻⁽¹⁴¹⁾. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les données probantes examinées pour étayer cette recommandation, veuillez consulter la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>).

V.2.2 Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que les sujets à risque aient été vaccinés ou non. La vaccination des fournisseurs de soins de santé réduit non seulement leur risque de contracter la maladie, mais diminue également le risque de décès et de complications graves chez les patients dont ils prennent soin⁽¹⁴²⁾⁻⁽¹⁴⁸⁾. La vaccination des fournisseurs de soins et des résidents des établissements est également associée à une diminution du risque d'éclotions de syndrome grippal⁽¹⁴⁹⁾. Les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque de complications médicales ou d'hospitalisation liées à la grippe incluent les groupes suivants :

Prestataires de soins de santé et d'autres soins dans les établissements et les milieux communautaires

Ce groupe comprend les prestataires de soins de santé, les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des sujets vivant en établissement de soins de longue durée ou dans des résidences, les personnes qui prodiguent des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à risque élevé et les étudiants des services de santé connexes.

Aux fins de la présente déclaration, les travailleurs de la santé comprennent toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, pratique le bénévolat ou donne de la formation dans un milieu de soins de santé. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la vaccination des travailleurs de la santé, veuillez consulter la [section VI](#) du présent document.

Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non

Ce groupe comprend les contacts familiaux des personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe qui ont déjà été mentionnés (y compris les contacts familiaux des enfants âgés de 59 mois ou moins), les contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin antigrippal n'a été approuvé) et les membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.

Personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur

Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire)

V.2.3 Autres

Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin de réduire au minimum la perturbation des services et des activités courantes durant les épidémies annuelles. Les

employeurs et leurs employés, y compris les adultes en bonne santé sur le marché du travail, devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi qu'elle contribue à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.

Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage

Ces personnes peuvent courir un plus grand risque de contracter la grippe aviaire en raison de leur exposition au virus pendant les activités d'abattage⁽¹⁵⁰⁾⁻⁽¹⁵³⁾. Bien que l'immunisation contre la grippe saisonnière ne prévienne pas l'infection par la grippe aviaire, certains pays⁽¹⁵⁴⁾ et certaines provinces recommandent la vaccination antigrippale annuelle pour ces travailleurs, selon l'argument voulant que la prévention des infections par les souches de grippe humaine pourrait réduire le potentiel théorique de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection par les virus de la grippe aviaire et de la grippe humaine chez ces travailleurs⁽¹⁵⁵⁾. Il est à noter qu'il faut environ 14 jours avant que la vaccination antigrippale saisonnière produise des anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin.

On peut définir le contact direct comme une exposition suffisante à la volaille infectée pour favoriser la transmission du virus de la grippe aviaire à la personne exposée. Les sujets visés sont ceux qui font l'abattage, ainsi que tous ceux qui sont directement exposés au virus de la grippe aviaire, tels que les vétérinaires chargés de la supervision et les inspecteurs. Il est essentiel que des mesures de biosécurité, telles que le port d'équipement de protection individuelle et la prise d'antiviraux, soient également utilisées. Pour obtenir de plus amples renseignements concernant les recommandations durant une éclosion de grippe aviaire au pays, veuillez consulter les conseils de l'Agence (adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/pdf/nat-ai-guide-2006_f.pdf).

Personnes en santé âgées de 5 à 18 ans

Selon de récents examens de la documentation menés par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 18 ans. Cet examen, qui a étudié le fardeau de la maladie ainsi que l'efficacité réelle et potentielle, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin antigrippal chez les personnes de 5 à 18 ans en santé, a révélé que le fardeau de l'infection grippale et des complications qui en résultent est élevé chez les enfants. Bien que les taux de morbidité et de mortalité soient plus élevés chez les enfants de moins de cinq ans que chez les enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans, les données de surveillance du programme IMPACT portant sur les saisons grippales de 2004-2005 à 2011-2012 montrent que la proportion d'enfants de 5 à 16 ans qui ont été hospitalisés pour des infections grippales, par rapport à l'ensemble des enfants (de 0 à 16 ans) hospitalisés pour des infections grippales, a varié de 24 à 51 %, selon la saison. Selon une des études examinées dans le cadre de cette revue, les taux d'hospitalisation pour 10 000 enfants ont diminué avec l'âge, le taux le plus élevé ayant été observé chez les enfants de moins de 1 an (8 pour 10 000), ce groupe étant suivi des enfants de 1 à 4 ans, de 5 à 8 ans, de 10 à 14 ans et de 15 à 19 ans, avec des taux respectifs de 1,8 pour 10 000, de 1,6 pour 10 000, de 1 pour 10 000 et de 0,2 pour 10 000⁽¹⁵⁶⁾. L'une des études basées sur les données du programme IMPACT pour la saison 2003-2004 révèle que 84 % des enfants hospitalisés pour une infection grippale confirmée en laboratoire étaient âgés de moins de cinq ans; le pourcentage d'enfants devant être admis à l'unité des soins intensifs (USI) a toutefois été plus élevé chez les enfants de cinq ans et plus que chez les enfants plus jeunes (21,9 % contre 9,9 %; RC : 2,55; IC à 95 %, 1,1 à 45,5).

de 1,32 à 4,90), tout comme le pourcentage d'enfants nécessitant une ventilation mécanique (12,2 % contre 5,0 %; RC : 2,66; IC à 95 %, de 1,11 à 6,24). Le pourcentage d'enfants ayant contracté la grippe parmi ceux atteints d'une affection sous-jacente a été plus élevé chez les enfants âgés de cinq ans et plus que chez les enfants plus jeunes (80,5 % contre 34,5 %; RC : 7,83; IC à 95 %, de 4,24 à 14,63), mais le pourcentage d'admissions à l'USI et d'enfants ayant nécessité une ventilation mécanique n'a pas varié de façon significative entre les enfants en santé et ceux atteints d'une affection sous-jacente. Selon une analyse de régression logistique, l'âge (cinq ans et plus) demeure un facteur de risque indépendant pour l'admission à l'USI, après correction en fonction de la présence d'une affection sous-jacente (RC : 2,347; IC à 95 %, de 1,21 à 4,57)⁽¹⁵⁷⁾.

Selon une autre étude de cet examen, le taux de consultations externes pour maladies respiratoires aiguës chez les enfants en bonne santé âgés de 5 à 17 ans, durant les périodes au cours desquelles la grippe a été plus répandue que d'autres maladies respiratoires, a été de 6,7 (IC à 95 %, de 6,6 à 6,9) pour 100 personnes-mois, comparativement à 3,6 (IC à 95 %, de 3,4 à 3,7) pour 100 personnes-mois durant la période estivale de référence⁽¹⁵⁸⁾. Une autre étude ayant examiné les tendances liées à l'âge concernant les consultations médicales pour des cas de grippe a révélé que le taux maximal de consultations médicales liées à la grippe a été moins élevé chez les enfants d'âge scolaire plus âgés (de 10 à 19 ans), ce taux s'établissant à 0,3 pour 1 000, que dans les groupes d'âge plus jeunes⁽¹⁵⁹⁾. Quant aux études ayant examiné les décès associés à la grippe, celles-ci indiquent que la grippe est rarement une cause de décès chez les 5 à 18 ans⁽¹⁵⁷⁾⁽¹⁶⁰⁾⁽¹⁶¹⁾.

L'examen de la documentation portant sur les personnes de 5 à 18 ans montre que l'efficacité potentielle ou réelle globale du VTI, dans les cas de grippe confirmée en laboratoire chez les enfants de ce groupe d'âge, a souvent fluctué entre 65 et 85 %, bien que les études n'aient pas toutes présenté des résultats sur l'efficacité du vaccin contre « n'importe quelle souche du virus de la grippe », par opposition à une ou plusieurs composantes particulières.

L'efficacité potentielle ou réelle du VVAI contre la grippe confirmée en laboratoire a été moins clairement démontrée dans les études ayant satisfait aux critères d'inclusion des enfants en santé dans l'examen de la documentation, cette efficacité ayant été estimée à moins de 40 % dans toutes les études examinées, sauf une⁽²⁹⁾⁽³⁴⁾⁽¹⁶²⁾⁻⁽¹⁶⁴⁾. Dans l'ensemble, les études incluses dans cet examen ont révélé que l'efficacité du VTI contre le syndrome grippal était faible, bien que l'une de ces six études ait semblé indiquer une efficacité élevée (de 68 à 85 %). Il est possible toutefois que cette étude comporte un biais de sélection, car 64 % des personnes non vaccinées ont été qualifiées de personnes « en bonne santé », comparativement à des proportions de 78 % et de 77 % chez les personnes ayant reçu respectivement une ou deux doses du vaccin⁽²³⁾. Cet examen de la documentation a recensé peu d'études sur le VVAI qui présentaient une grande valeur clinique (l'essai comparatif randomisé présentant la plus grande valeur) et des cotes de qualité propres au groupe des 5 à 18 ans fournissant des données sur l'efficacité potentielle et réelle du VVAI contre la grippe confirmée en laboratoire⁽²⁹⁾⁽¹⁶²⁾⁻⁽¹⁷⁰⁾.

Dans le seul essai comparatif randomisé portant sur des sujets appartenant essentiellement à ce groupe d'âge, l'efficacité du vaccin a été estimée à moins de 70 % durant deux saisons au cours desquelles le virus H3N2 était en circulation, mais à plus de 90 % durant les deux saisons où le virus H1N1 était en circulation. Il convient toutefois de préciser que le vaccin alors utilisé était un VVAI non homologué et produit en laboratoire aux fins de recherche durant les années 1980, qui diffère du VVAI aujourd'hui offert sur le marché⁽²⁹⁾. Un essai communautaire contrôlé non randomisé, portant précisément sur les 5 à 18 ans, semble indiquer une efficacité

nettement moindre du vaccin (~37 %)⁽¹⁶²⁾, tout comme une étude rétrospective ayant comparé l'efficacité dans un groupe expérimental et un groupe témoin, avant et après l'introduction d'un programme de vaccination en milieu scolaire. Les estimations saisonnières brutes de l'efficacité du vaccin, établies à partir de cette étude, ont varié d'un taux non significatif durant certaines années à un taux de 56 % à d'autres moments⁽¹⁶³⁾. En ce qui a trait à l'efficacité du vaccin contre les maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale (MRAIM), l'utilisation de différentes méthodes d'analyse et de différentes saisons de l'étude pluriannuelle menée dans le centre du Texas n'a pas toujours permis d'établir ou de prouver l'efficacité directe du VVAI et, lorsqu'un taux d'efficacité appréciable était signalé, ce taux n'a jamais dépassé 31 % chez les 5 à 9 ans, ou 24 % chez les 10 à 18 ans⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶⁶⁾⁻⁽¹⁶⁸⁾⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷²⁾. Durant l'une des années de l'étude, les auteurs ont observé ces niveaux de protection, malgré une non-concordance entre la souche du vaccin et la souche du virus H3N2 en circulation et une saison grippale anormalement hâtive ayant coïncidé avec la campagne de vaccination. Un certain nombre d'études ont démontré l'efficacité réelle du VVAI contre l'absentéisme à l'école.

L'examen de la documentation sur les personnes âgées de 5 à 18 ans a aussi inclus des études sur l'efficacité indirecte et l'efficacité réelle du VTI dans d'autres communautés ou chez d'autres membres de la famille, et ces études ont fait état de résultats à la fois positifs et négatifs. Les études ayant examiné l'efficacité indirecte du VVAI n'ont pu établir quelque réduction des cas de grippe confirmée en laboratoire et n'ont fait état que de réductions faibles (6 à 15 %), voire nulles, du taux de maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale dans les communautés ou les groupes d'âge précis qui composaient les groupes à l'étude. Toutefois, il n'était pas évident que les faibles réductions du taux de maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale étaient attribuables aux effets d'immunité collective de la vaccination des enfants d'âge scolaire⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶⁴⁾⁽¹⁶⁶⁾⁽¹⁶⁷⁾⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷³⁾.

Trois essais comparatifs randomisés, un essai non randomisé et un essai clinique ouvert post-commercialisation portant sur l'immunogénicité du VTI et du VVAI ont été inclus dans l'examen de la documentation sur les personnes de 5 à 18 ans⁽⁸⁸⁾⁽¹⁷⁴⁾⁻⁽¹⁷⁹⁾. Ensemble, ces études confirment que le vaccin contre la grippe saisonnière est immunogène chez les enfants de 5 à 18 ans.

Neuf études évaluant la réactogénicité et les effets secondaires du VTI et sept portant sur le VVAI ont été incluses dans l'examen de la documentation sur les personnes de 5 à 18 ans⁽²⁹⁾⁽⁸⁸⁾⁽¹⁷³⁾⁽¹⁷⁴⁾⁽¹⁷⁶⁾⁻⁽¹⁷⁸⁾⁽¹⁸⁰⁾⁻⁽¹⁸⁷⁾. Aucun effet secondaire préoccupant, nouveau ou imprévu, n'a été relevé, et les deux vaccins (VTI et VVAI) ont été jugés sans danger et sont bien tolérés dans ce groupe d'âge.

Personnes en santé âgées de 19 à 64 ans

Selon de récents examens de la documentation réalisés par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé âgées de 19 à 64 ans.

La grippe figure parmi les dix principales maladies infectieuses qui touchent la population canadienne⁽¹⁸⁸⁾. Selon une méta-analyse basée sur des données provenant d'études d'observation et d'essais randomisés, l'incidence de la grippe chez des adultes d'âge actif a varié de 1,2 % (IC à 95 %, de 0,9 à 1,7 %) chez les personnes vaccinées à 9 % (IC à 95 %, de 6 à 14 %) chez les personnes non vaccinées⁽¹⁸⁹⁾. L'incidence la plus élevée, soit 24 %, a été observée chez des adultes non vaccinés qui étaient exposés à des enfants (IC à 95 %, de 15 à 39 %). Seule une fraction des personnes qui contractent la grippe consultent un médecin, la

tendance à consulter variant en fonction de la gravité et de la durée des symptômes, de la présence d'affections sous-jacentes et d'autres facteurs. Des données administratives obtenues de sources canadiennes indiquent qu'en moyenne 3,0 % des adultes âgés de 20 à 49 ans et 4,0 % des adultes de 50 à 64 ans se sont rendus chaque année dans un cabinet de médecin ou dans une salle d'urgence pour une pneumonie ou une maladie liée à la grippe, entre 1997 et 2004⁽¹⁹⁰⁾.

Le nombre d'adultes canadiens hospitalisés pour des maladies liées à la grippe varie toutefois considérablement selon la source de données consultée. Selon un examen des données sur les congés d'hôpital, en moyenne 93 et 313 séjours à l'hôpital pour 100 000 Canadiens âgés respectivement de 20 à 49 ans et de 50 à 64 ans ont été attribuables chaque année à la grippe ou à la pneumonie au Canada, de 1997-1998 à 2003-2004⁽¹⁹⁰⁾. Le taux de mortalité attribuable à la grippe est beaucoup plus faible chez les adultes de 19 à 64 ans qu'il ne l'est chez les très jeunes enfants et les personnes âgées de 65 ans et plus. Selon les estimations, en moyenne 3 500 décès sont attribuables chaque année à la grippe. De ce nombre, quelque 150 à 160 décès dus à la grippe surviennent chaque année chez des adultes de 50 à 64 ans (soit un taux d'environ 1,8 pour 100 000), le nombre de décès chez les adultes plus jeunes étant nettement moindre⁽¹³⁾.

Cet examen de la documentation sur les adultes âgés de 19 à 64 ans indique que l'efficacité potentielle du VTI contre la grippe confirmée en laboratoire a varié quelque peu selon l'année et l'étude, les taux d'efficacité les plus faibles ayant été observés durant les saisons où le taux d'attaque était faible et où le virus du vaccin ne concordait pas avec la souche du virus en circulation. Durant la saison 2006-2007, l'efficacité potentielle du vaccin a été estimée à 55 % (IC à 95 %, de 41 à 65), comparativement à 68 % (IC à 95 %, de 46 à 81) durant la saison 2007-2008⁽⁴⁵⁾. Aux États-Unis, les estimations sur l'efficacité potentielle du VVAI chez des adultes en santé de ce groupe d'âge indiquent un taux variant de 7,5 % (IC à 95 %, de -194 à 67) durant la saison 2005-2006 – laquelle a été caractérisée par un faible taux d'attaque et une faible efficacité du VTI – à 48 % (IC à 95 %, de -7 à 74) durant la saison grippale 2004-2005 et à 36 % durant la saison 2007-2008. Les études analysées dans cet examen, qui ont comparé le VTI au VVAI, font état d'une diminution estimative des cas de grippe confirmée en laboratoire chez les personnes ayant reçu le VTI par comparaison à celles ayant reçu le VVAI, ces baisses s'établissant à 53 % durant la saison 2003-2004, à 9 % en 2005-2006 et à 50 % en 2006-2007. L'efficacité réelle du VTI, évaluée en regard de la manifestation du syndrome grippal dans les études recensées pour cet examen, a été estimée entre 14 % (IC à 95 %, de 7 à 20) en 1996-1997 à 34 % durant la saison grippale 1998-1999. Dans une étude, l'efficacité réelle du VVAI estimée chez des adultes en santé d'après la manifestation du syndrome grippal durant trois saisons s'est révélée moindre que celle du VTI mesurée durant la même étude. Les études ayant évalué l'efficacité relative du VTI et du VVAI, d'après les consultations médicales pour le SG comme résultat mesuré, n'ont révélé aucune différence lorsque la définition du SG était large; une diminution de 20 % du SG chez les personnes ayant reçu le VTI, par comparaison à celles à qui le VVAI avait été administré, a toutefois été observée lorsque la définition de SG se limitait aux cas de grippe diagnostiqués par un médecin.

Le taux de séroprotection conférée par le VTI chez des adultes en santé âgés de 19 à 64 ans a varié quelque peu selon la composante du vaccin, de 82 % (IC à 95 %, de 60 à 95)⁽¹⁹¹⁾ à 100 % (IC à 95 %, de 95 à 100)⁽¹⁹²⁾ pour la composante A/H1N1, de 63 % (IC à 95 %, de 51 à 75)⁽¹⁹¹⁾ à 100 % (IC à 95 %, de 95 à 100)⁽¹⁷⁷⁾⁽¹⁹²⁾ pour la composante A/H3N2 et de 56 % (IC à 95 %, de 51 à 61)⁽¹⁹³⁾ à 100 % (IC à 95 %, de 95 à 100)⁽¹⁹²⁾ pour la composante B. Le taux de séroprotection observé dans les études examinées a eu tendance à être légèrement plus élevé

chez les participants de 19 à 49 ans que chez les personnes de 50 à 64 ans. Deux études ont comparé les taux de séroprotection dans ces groupes d'âge. Aucune de ces deux études n'a révélé de différence dans les taux de séroprotection contre les composantes A/H1N1 ou A/H3N2. Dans ces deux études, toutefois, le taux de séroprotection contre les composantes B a été plus élevé chez les personnes plus jeunes⁽¹⁹⁴⁾⁽¹⁹⁵⁾. Les études ayant examiné les taux de séroprotection conférée par l'administration du VTI par voie intradermique chez des adultes de 19 à 64 ans ont révélé une séroprotection contre les trois composantes après la vaccination chez 90 à 100 % des participants⁽¹⁹⁶⁾⁽¹⁹⁷⁾. Dans une étude ayant comparé les taux de séroprotection par groupe d'âge, ces taux ont été plus élevés chez les adultes plus jeunes que chez les participants de 50 à 64 ans⁽¹⁹⁵⁾. Les taux de séroconversion pour le VTI ont été élevés chez les sujets qui n'avaient pas déjà été vaccinés, et ils ont été plus faibles chez les personnes qui avaient récemment été vaccinées contre la grippe; ces personnes ont toutefois présenté des taux élevés de séroprotection. Le VVAI n'induit pas le même taux de séroprotection, comme mesuré par les titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IH), car les vaccins inactivés et les taux de séroconversion des anticorps IH n'offrent pas des estimations fiables de la protection contre l'infection chez les personnes qui reçoivent le VVAI.

L'examen de la documentation portant sur les personnes de 19 à 64 ans a pris en compte plusieurs études sur l'innocuité et la réactogénicité du vaccin et n'a relevé aucune réaction imprévue au VTI, au VTI-ID ou au VVAI.

Voyageurs

La grippe est présente toute l'année dans les tropiques. Dans les pays tempérés du Nord et du Sud, l'activité grippale atteint généralement son apogée pendant l'hiver (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud). La vaccination antigrippale est recommandée pour toutes les personnes âgées de 6 mois et plus, y compris les voyageurs et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes mentionnées au Tableau 5 (voir la section V.2 pour plus de précisions).

En ce moment, les vaccins préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas offerts au Canada, et le degré de concordance entre les composantes recommandées du vaccin destiné à l'hémisphère Sud et celles des produits canadiens offerts variera. Une décision en faveur ou en défaveur de la revaccination (dose de rappel) des voyageurs qui se rendent dans l'hémisphère Sud entre avril et octobre, s'ils ont déjà été vaccinés l'automne ou l'hiver précédent avec le vaccin de l'hémisphère Nord, dépend de l'évaluation des risques individuels, des similitudes ou des différences entre les vaccins de l'hémisphère Sud et de l'hémisphère Nord et de la disponibilité d'un vaccin sûr et fiable au point de destination des voyageurs.

V.3 Choix du vaccin

Étant donné la récente homologation de plusieurs nouveaux vaccins, dont certains sont conçus pour améliorer l'immunogénicité dans des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple.

Le Tableau 6 résume les recommandations actuelles du CCNI concernant les vaccins contre la grippe qui s'offrent actuellement pour certains groupes d'âge et groupes à risque. Les

paragrapes qui suivent donnent plus de précisions sur ces recommandations ainsi qu'une brève justification pour chacune d'elles.

Tableau 6 : Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants de 6 à 23 mois	VTI VQI*	Seuls le VTI et le VQI sont disponibles pour ce groupe d'âge
Enfants de 2 à 17 ans	VTI VQI* VVAI	<p>**Pour connaître les recommandations relatives à l'administration du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, en bonne santé et sans contre-indications, veuillez consulter la note au bas du tableau.</p> <p>L'administration du VVAI n'est pas recommandée chez les enfants immunodéprimés (voir ci-après).</p> <p>Le VVAI et le VTI peuvent être administrés aux enfants atteints d'affections chroniques, y compris ceux atteints d'asthme non grave.</p>
Adultes de 18 à 59 ans	VTI VQI* VTI-ID (9 µg) VVAI	<p>Le VTI, le VQI et le VTI-ID sont les vaccins à privilégier pour les adultes atteints d'affections chroniques.</p> <p>Adultes immunodéprimés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le VVAI n'est pas recommandé. • Le VTI-ID (15 µg) peut être envisagé.
Adultes de 60 à 64 ans	VTI VQI*	

	VTI-ID (15 µg)	
Adultes de 65 ans et plus	VTI VQI* VTI-ID (15 µg) VTI contenant l'adjuvant MF59	
Femmes enceintes	VTI VQI* VTI-ID (9 µg)	Le VVAI n'est pas recommandé.

VTI = vaccin antigrippal trivalent inactivé (administration par voie intramusculaire); VQI = vaccin antigrippal quadrivalent inactivé; VTI-ID = vaccin antigrippal trivalent inactivé administré par injection intradermique; VVAI = vaccin antigrippal vivant atténué

*Pour l'administration du VQI, voir la section sur le vaccin quadrivalent ci-dessous.

**VVAI : Le CCNI recommande l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans, qui sont en bonne santé et qui ne présentent aucune contre-indication. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que ce vaccin serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VTI devrait être utilisé.

Vaccins antigrippaux quadrivalents

Le CCNI recommande que les vaccins quadrivalents – autant les vaccins inactivés que les vaccins vivants atténués – soient utilisés lorsqu'ils seront disponibles au Canada (Recommandation du CCNI de catégorie A). La décision d'inclure des vaccins antigrippaux spécifiques dans des programmes provinciaux/territoriaux publics dépend de facteurs multiples tels que l'évaluation des coûts et des avantages, ainsi que d'autres facteurs relatifs aux programmes et aux opérations, comme la durée de conservation du vaccin et les stratégies de mise en œuvre. Ce ne sont pas tous les produits qui seront offerts dans toutes les administrations, et certains pourraient être limités en quantité. Il y a donc lieu de consulter les autorités intéressées pour savoir si un produit particulier est offert à tel endroit.

Deux vaccins antigrippaux quadrivalents (Flulaval^{MC} Tetra et Fluzone[®] Quadrivalent) ont maintenant été homologués au Canada. Il s'agit de vaccins à virions fragmentés et inactivés qui ne contiennent pas d'adjuvant et qui sont administrés par voie IM. Pour ce qui est de ces produits, aucun latex ne se trouve dans le bouchon du flacon ou dans le système récipient-fermeture. On trouvera de plus amples renseignements à leur sujet dans la monographie du produit.

Aux fins de l'administration de ces vaccins, un certain nombre de points majeurs à prendre en considération figurent ci-après.

Âge autorisé pour recevoir les vaccins : Six mois ou plus

Dose : 0,5 ml pour tous groupes d'âge (six mois et plus).

Calendrier : Comme pour d'autres vaccins antigrippaux : les enfants qui ont déjà été vaccinés contre la grippe saisonnière, ainsi que les adultes, devraient recevoir une dose de vaccin antigrippal annuellement. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui ont subi leur première vaccination contre la grippe saisonnière devraient recevoir deux doses à au moins quatre semaines d'intervalle.

Administration chez les enfants : Le VQI peut être administré chez les enfants âgés de 6 mois et plus. Quant aux enfants de 2 ans et plus, le CCNI évalue présentement dans quelle mesure un VVAI trivalent, un VVAI quadrivalent ou un VQI inactivé peuvent assurer une protection accrue.

Co-administration avec d'autres vaccins : S'appuyant sur l'avis d'experts, le CCNI recommande qu'à l'instar de tout vaccin antigrippal, le VQI puisse être administré en concomitance avec d'autres vaccins vivants atténués ou inactivés, ou encore à tout moment avant ou après l'administration de tels vaccins. Pour ce qui est des injections parentérales concomitantes, se servir de points d'injection différents, ainsi que des aiguilles et seringues distinctes.

Administration chez les personnes allergiques aux œufs : Le CCNI recommande que les personnes allergiques aux œufs puissent se faire vacciner contre la grippe au moyen d'un VQI administré de la même façon qu'un VTI (c.-à-d. sans test cutané au préalable et avec une dose complète, sans égard à une réaction grave antérieure causée par des œufs et sans considérations particulières eu égard notamment à l'établissement de vaccination). Cette recommandation concernant le VQI a été émise en fonction des avis d'experts, de la compréhension des procédés de fabrication du VQI qui s'apparentent à ceux du VTI et de l'information concernant la teneur d'albumine des œufs dans les vaccins actuels. Le délai d'attente après la vaccination devrait être le même que d'habitude – veuillez consulter le Guide canadien d'immunisation (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-fra.php>). Cependant, comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs devraient en tout temps avoir l'équipement nécessaire et être prêts à intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination.

Administration chez les femmes enceintes : Le CCNI recommande l'inclusion de toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de grossesse, parmi les bénéficiaires à priorité élevée pour le vaccin antigrippal en raison du risque de morbidité associé à la grippe chez ces patientes. À la lumière de l'expérience acquise avec le VTI chez les femmes enceintes, le VQI – en tant que vaccin inactivé – peut être administré chez ces patientes, selon l'avis expert du CCNI.

Comme le virus grippal B est plus fréquent chez les enfants et les adolescents, il faudrait privilégier l'administration du vaccin quadrivalent aux sujets de ce groupe d'âge, si les vaccins trivalents et quadrivalents sont tous deux disponibles mais que l'offre de vaccins quadrivalents est limitée. Comme les études réalisées sur les vaccins trivalents montrent que les vaccins

vivants atténués sont plus efficaces que les vaccins inactivés chez les enfants de jusqu'à six ans, et que les données probantes sur l'efficacité du vaccin chez les enfants plus âgés (jusqu'à 17 ans) sont moins nombreuses, il y aurait lieu d'envisager l'administration du vaccin quadrivalent vivant atténué aux enfants plus jeunes. Aucune étude comparant l'efficacité du vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent (VVAI-Q) et du vaccin quadrivalent antigrippal inactivé (VQI) chez les enfants ou dans d'autres groupes d'âge n'a été menée jusqu'à maintenant.

Le CCNI a réalisé un examen de la documentation disponible sur les vaccins antigrippaux quadrivalents, qui fait l'objet d'un document distinct. Les paragraphes qui suivent en présentent un résumé des principales conclusions. Le CCNI a examiné les données sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins quadrivalents qui sont actuellement produits par les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada, à savoir GlaxoSmithKline (GSK), AstraZeneca et Sanofi Pasteur.

Les résultats des essais de phases II et III, ayant comparé les vaccins trivalents aux vaccins quadrivalents, montrent dans l'ensemble que les vaccins quadrivalents ne sont pas moins efficaces contre les souches H3N2, H1N1 et B contenues dans les vaccins trivalents. Comme on s'y attendait, ces études montrent que les sujets ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B, qui n'est présente que dans le vaccin quadrivalent. Les résultats ont été comparables, pour tous les groupes d'âge et types de vaccins (inactivés ou VVAI).

Selon certaines données inédites que les fabricants ont présentées au CCNI, la réponse immunitaire contre les virus H3N2 et H1N1 a différé, selon que les sujets avaient reçu le vaccin inactivé quadrivalent (VQI) ou trivalent (VTI). À titre d'exemple, dans une étude réalisée par un fabricant sur des enfants âgés de 6 à 35 mois, le taux de séroconversion contre les virus H1N1 et H3N2 a été beaucoup plus élevé chez les sujets qui avaient reçu le VQI que chez ceux à qui l'on avait administré le VTI. La même étude montre que le taux de séroprotection contre les virus H1N1 et H3N2 a également été beaucoup plus élevé chez les sujets ayant reçu le VQI. Il est à noter que les VQI et les VTI de cette étude ont été fabriqués selon des processus différents. Une autre étude réalisée par un fabricant différent auprès de personnes âgées de 65 ans et plus a révélé que le taux de séroconversion contre le virus H1N1 était statistiquement plus faible après l'administration du VQI que du VTI. Les moyennes géométriques des titres pour le H1N1 étaient légèrement plus faibles après l'administration du VQI que du VTI; toutefois, statistiquement, ce résultat n'était pas inférieur. Les chercheurs n'ont pas expliqué davantage ces résultats.

Il convient par ailleurs de préciser que le nombre de patients dans ces études est relativement faible et que l'on ne connaît pas encore l'importance clinique de ces résultats. De plus, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI et du VQI ou du VVAI-T et du VVAI-Q.

Durant les essais de phase III, les sujets ayant reçu les vaccins trivalents ont présenté une certaine réponse immunitaire, quoique moindre, contre la souche B absente des vaccins trivalents. Durant une étude réalisée sur des adultes, les vaccins trivalents et quadrivalents ont tous deux satisfait aux lignes directrices et aux critères du CHMP et du CBER, y compris quant à la protection contre la souche absente du vaccin trivalent. Dans toutes les autres études, le vaccin trivalent n'a pas satisfait à au moins l'un des critères de séroprotection ou de séroconversion contre la souche B absente. Selon certaines hypothèses, on observerait un

certain degré de réactivité croisée entre les souches de type B. Cette protection croisée contre l'infection par une lignée, qui serait conférée par la vaccination contre l'autre lignée, reste toutefois à confirmer, mais elle devrait être faible⁽¹⁹⁸⁾.

Durant les essais de phase III, les taux d'effets indésirables provoqués par les vaccins trivalents et quadrivalents ont été comparables dans l'ensemble et se situaient dans les taux prévus. La plupart de ces études n'ont toutefois porté que sur un nombre limité de patients. Comme les vaccins quadrivalents ont un contenu antigénique supérieur à celui des vaccins trivalents, un suivi devra être fait durant les essais de phase IV et la surveillance post-commercialisation pour déterminer si les vaccins quadrivalents augmentent la réactogénicité.

Le fardeau de la grippe de type B devra être étudié plus à fond au Canada. Le CCNI a passé en revue les sources disponibles de données épidémiologiques sur la grippe de type B. La caractérisation des virus de la grippe confirmée en laboratoire montre que le pourcentage que représentent les souches B par rapport au nombre total de cas varie sensiblement d'une saison à l'autre (moyenne de 17 %; fourchette variant de 0,1 à 53 %). Comme l'indique la section III.2.1 (Figure 3), durant près de la moitié des saisons grippales des dix dernières années, il y a eu discordance entre la souche prédominante du virus grippal B en circulation et la souche du vaccin. Le virus grippal B a tendance à frapper davantage les personnes âgées de moins de 20 ans.

Dans l'ensemble, la proportion d'hospitalisations dues au virus grippal B a été comparable à la proportion de cas de grippe de type B détectés dans la population générale au cours des dix dernières années. Selon les données obtenues des réseaux de surveillance des enfants et des adultes, de 30 à 58 % des hospitalisations pédiatriques associées à la grippe ont été attribuables au virus grippal B durant les saisons 2010-2011 à 2012-2013, comparativement à une proportion variant de 8 à 54 % chez les adultes.

On ne possède pas suffisamment de données pour établir le nombre et le taux absolus d'hospitalisations attribuables au virus grippal B par groupe d'âge, au Canada. Cependant, les données sur le nombre et le taux absolus d'hospitalisations globales liées à la grippe montrent que le fardeau associé aux cas de grippe nécessitant une hospitalisation est plus élevé chez les adultes que chez les enfants. Les rapports sommaires des provinces/territoires participants font ainsi état de 7 152 hospitalisations dues à la grippe (de types A et B) chez les adultes (âgés de 20 ans et plus), contre 2 625 hospitalisations (grippe A et B) chez les enfants (de moins de 20 ans) entre les saisons 2010-2011 et 2012-2013. Selon les estimations établies dans le cadre des études canadiennes menées par Schanzer et coll. (2006, 2008), de 12 à 24 hospitalisations pédiatriques attribuables à la grippe pour 100 000 enfants ont été rapportées chaque année de 1994-1995 à 1999-2000, comparativement à une proportion de 60 à 80 pour 100 000 chez les adultes. Ces données portent à croire que, bien que la proportion d'hospitalisations associées à la grippe B soit plus élevée chez les enfants, le fardeau de la grippe B est également élevé chez les adultes.

La mortalité attribuable à la grippe suit une tendance comparable chez les enfants et les adultes; le nombre de décès associés à la grippe est plus élevé chez les adultes, mais une plus forte proportion des décès dus à la grippe chez les enfants sont attribuables au virus grippal B.

Entre 2004-2005 et 2012-2013, y compris durant la saison pandémique de 2009-2010, 5 309 enfants âgés de 16 ans et moins, pour lesquels on possédait des données sur le type de grippe et sur les problèmes médicaux sous-jacents, ont été hospitalisés dans les centres

participant au programme IMPACT. Le virus grippal B a été mis en cause dans 28 % du nombre total d'hospitalisations liées à la grippe et 50 % des décès associés à la grippe ($n = 18$). Les enfants en bonne santé (c.-à-d. sans problème médical sous-jacent), ayant contracté le virus grippal B, ont représenté en moyenne 12,5 % (fourchette de 8,2 à 26,5 %) du nombre total des hospitalisations associées à la grippe. Environ 60 % des enfants en santé qui ont dû être hospitalisés à cause du virus grippal B étaient âgés de moins de cinq ans. Les enfants en santé ont représenté en moyenne le tiers des admissions à l'USI liées à la grippe, et le tiers de ces admissions ont été attribuables au virus grippal B.

Les données sur les problèmes médicaux sous-jacents, qui sont recueillies dans le cadre du programme IMPACT, se divisent en deux catégories, comme suit : problèmes pour lesquels le CCNI recommande la vaccination antigrippale (c.-à-d. facteurs de risque de la grippe selon le CCNI) et autres problèmes médicaux sous-jacents (c.-à-d. qui ne constituent pas un facteur de risque de la grippe).

La proportion d'hospitalisations et d'admissions à l'USI chez les enfants présentant des facteurs de risque de la grippe selon le CCNI est indiquée ci-après. Si l'on exclut la saison pandémique 2009-2010 pour laquelle les problèmes médicaux sous-jacents n'ont pas été répartis en deux catégories, les enfants qui ont contracté le virus grippal B et qui présentaient au moins un facteur de risque sous-jacent de la grippe selon le CCNI ont représenté en moyenne 14 % (fourchette de 5 à 26 %) du nombre total d'hospitalisations liées à la grippe, et la moitié de ces enfants avaient moins de cinq ans. Environ 16 % de tous les enfants, qui ont été hospitalisés à cause de la grippe et qui présentaient un facteur de risque de la grippe selon le CCNI, ont été admis à l'USI, et le tiers d'entre eux avaient contracté le virus grippal B.

Compte tenu du fardeau associé au virus grippal B, il semble que les vaccins quadrivalents seraient les plus bénéfiques pour les populations pédiatriques. Dans une étude menée par Skowronski et coll., les enfants, ayant d'abord reçu le vaccin antigrippal contenant la lignée B/Yamagata puis les doses annuelles du VTI contenant la lignée B/Victoria, ont présenté une forte réponse immunitaire contre la lignée B/Yamagata de la première exposition, mais la réponse contre la lignée B/Victoria a été plus faible. Si l'on extrapole à partir de cette étude, on constate que ce résultat appuie la recommandation visant à offrir le VQI aux enfants si ce produit ne devait être offert qu'en quantités limitées.

Les vaccins quadrivalents devraient également être bénéfiques, lorsqu'il y a discordance entre la souche B contenue dans le vaccin trivalent et la souche dominante du virus B en circulation. Des analyses économiques prenant en compte différents scénarios devront être menées pour quantifier de façon plus précise les avantages supplémentaires que confère le VQI par rapport au VTI. Selon les hypothèses formulées, l'impact potentiel net du VQI sur les effets causés par la grippe fluctuerait d'une saison à l'autre, ainsi qu'en fonction de l'incidence de la grippe causée par les deux souches de type B, de la couverture vaccinale du VQI et de l'efficacité réelle du vaccin. L'ajout de la deuxième souche B pourrait entraîner une diminution modeste des effets associés à la grippe.

Dans le cadre de son examen de la documentation, le CCNI n'a relevé aucune donnée sur l'administration du VQI aux femmes enceintes ou aux personnes allergiques aux œufs ou sur l'administration concomitante du VQI avec d'autres vaccins. Compte tenu du fardeau de la maladie et des données disponibles sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins quadrivalents, le CCNI recommande que les vaccins antigrippaux quadrivalents, vivants ou inactivés, soient utilisés conformément à la monographie de produit, lorsqu'ils sont disponibles.

Enfants de 6 à 23 mois

Pour le moment, seuls le VTI et le VQI sont disponibles pour ce groupe d'âge.

Enfants de 2 à 17 ans***Enfants et adolescents en santé, âgés de 2 à 17 ans***

Le CCNI recommande l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans, en bonne santé et sans contre-indications.

Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que ce vaccin serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). Il pourrait y avoir des avantages à utiliser le VQI pour ce groupe d'âge; aussi, le CCNI est à examiner les avantages relatifs de ce vaccin par rapport à ceux des VVAI trivalent et quadrivalent.

On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VTI devrait être utilisé.

Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité du VVAI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans⁽⁴³⁾⁽⁶²⁾⁽¹⁹⁹⁾. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données qui comparent directement l'efficacité du VIT et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace chez les enfants de moins de six ans que chez les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant la supériorité du VVAI chez les enfants de moins de six ans sont de qualité supérieure, et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles obtenues de l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans.

L'étude par Fleming et coll. (2006), qui a porté sur 2 229 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 11 ans), a révélé que le VVAI était plus efficace que le VTI dans ce groupe d'âge. Ces résultats semblent valoir essentiellement pour le virus grippal B et se sont révélés non significatifs pour la souche H3N2. Bien que cette étude comporte certaines limites, du fait notamment qu'elle porte sur des enfants asthmatiques et que ses résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à l'ensemble des enfants, elle présente également des points forts qui sont liés notamment au plan expérimental randomisé et à ses résultats confirmés par culture.

Selon certaines hypothèses, les enfants sont plus susceptibles d'avoir déjà contracté la grippe à mesure qu'ils vieillissent, et cela pourrait entraver la réponse immunitaire provoquée par le VVAI. On ne sait pas à partir de quel âge l'efficacité du VVAI n'est plus supérieure à celle du VTI chez les enfants. Chez les adultes, des essais comparatifs sur l'efficacité du VVAI et du VTI, soit ont démontré l'efficacité supérieure du VTI, soit n'ont révélé aucune différence entre les deux types de vaccins. D'autres données comparant directement l'efficacité potentielle et réelle du VVAI et du VTI devront être recueillies, en particulier chez les enfants de plus de six ans, et le CCNI considère cette question comme une priorité de recherche.

Le CCNI reconnaît également que le VVAI présente d'autres avantages pour les enfants, notamment le mode d'administration qui ne requiert aucune aiguille. De plus, comme il s'agit d'un vaccin vivant à virus entier répliquant qui est administré par voie intranasale, ce vaccin induit une immunité dans les muqueuses qui pourrait imiter plus fidèlement l'infection naturelle, ce qui pourrait lui conférer une efficacité supérieure à celle du VTI.

Enfants immunodéprimés

Le CCNI déconseille l'administration du VVAI aux personnes immunodéprimées (Recommandation du CCNI de catégorie D). L'un ou l'autre des types inactivés VTI et VQI peut être administré.

Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées, à quelques exceptions près. Le CCNI conclut que les données probantes, notamment sur l'innocuité et l'efficacité du VVAI chez les personnes immunodéprimées, sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce vaccin chez ces sujets. Le VVAI a été administré à quelque 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère à modérée due à une infection au VIH, ainsi qu'à dix enfants qui présentaient une immunodépression légère à modérée due à un cancer. Bien que ces études de faible envergure indiquent un profil d'innocuité comparable à celui observé chez les personnes en santé, le CCNI conclut, sur la base de l'avis d'experts, que l'usage du VVAI est contre-indiqué dans ce groupe de la population.

Enfants asthmatiques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI chez les enfants de 24 mois et plus qui sont atteints d'une forme d'asthme non grave et stable (Recommandation du CCNI de catégorie B).

Le VVAI ne devrait pas être administré aux sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ni à ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination.

Une étude sur le VVAI a révélé que le taux de respiration sifflante chez les enfants de 6 à 23 mois avait été plus élevé avec le VVAI qu'avec le VTI. Des essais cliniques au cours desquels le VVAI a été administré à des enfants de deux ans et plus et à des adolescents asthmatiques n'ont révélé aucune différence significative entre le VVAI et le VTI, quant à l'exacerbation de l'asthme après la vaccination. De plus, plusieurs études ont démontré que le VVAI est bien toléré par les asthmatiques et que l'efficacité relative de ce vaccin est supérieure à celle du VTI, qu'il y ait concordance ou non entre les souches. L'examen fait par le CCNI des données probantes actuelles sur l'administration du VVAI aux enfants de deux ans et plus, qui sont asthmatiques et qui ont une respiration sifflante, appuie l'utilisation de ce vaccin chez les sujets atteints d'asthme stable et non grave. Le CCNI déconseille toutefois l'administration du VVAI aux personnes atteintes d'asthme grave ou à celles qui présentent une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours. Les vaccins antigrippaux inactivés peuvent être administrés.

Enfants atteints d'autres affections chroniques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI chez les enfants présentant des troubles chroniques (à l'exclusion des personnes immunodéprimées et présentant de l'asthme grave, ainsi qu'il est défini ci-dessus) (Recommandation du CCNI de catégorie B).

Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin dans cette population est limité, du fait que ce genre d'affections est relativement limité dans ce groupe d'âge. D'après les examens réalisés par des experts, le VVAI devrait être aussi immunogène et efficace chez les enfants immunocompétents atteints d'affections chroniques que chez les enfants en bonne santé.

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour recommander le VVAI de préférence au VTI chez les enfants atteints d'affections chroniques. Les vaccins antigrippaux inactivés peuvent être administrés.

Adultes de 18 à 59 ans

Il y a maintenant sur le marché quatre types de vaccins pour les adultes âgés de 18 à 59 ans : le VTI, le VTI-ID, le VQI et le VVAI. Pour les adultes en bonne santé de ce groupe d'âge, le CCNI considère que l'un ou l'autre des quatre types de vaccin constitue un choix acceptable (à moins de contre-indications) et, par conséquent, n'en privilégie aucun.

En ce qui concerne les adultes de ce groupe d'âge atteints de maladies chroniques, on peut utiliser le VTI, le VQI ou le VTI-ID (9 µg/souche). Si le VTI-ID est utilisé chez des adultes avec des troubles liés à l'immunodépression, la formulation de 15 µg devrait être envisagée pour améliorer la réponse.

Pour le moment, le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'emploi du VVAI chez les adultes souffrant de maladies chroniques, surtout si l'on tient compte des données laissant croire que le VTI assurerait une meilleure réponse immunitaire dans ce groupe d'âge⁽¹⁶⁾. L'administration du VVAI n'est pas recommandée chez les adultes immunodéprimés.

Pour plus de renseignements, veuillez consulter les déclarations suivantes du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist®) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-7/index-fra.php>) et Addendum à la déclaration sur le vaccin inactivé trivalent contre l'influenza saisonnière : Recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent inactivé intradermique (VTI-ID) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>).

Pour obtenir des précisions concernant les travailleurs de la santé, veuillez consulter la section VI ci-dessous.

Adultes de 60 à 64 ans

Les vaccins pouvant être administrés aux adultes âgés de 60 à 64 ans atteints ou non d'affections chroniques sont le VTI, le VQI et le VTI-ID (15 µg/souche). Le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour privilégier l'emploi du VTI par rapport au VTI-ID, ou l'inverse, dans ce groupe d'âge⁽¹⁵⁾.

Adultes de 65 ans et plus

Quatre types de vaccin sont disponibles pour les adultes âgés de 65 ans et plus : le VTI, le VQI, le VTI-ID (15 µg/souche) et le VTI contenant l'adjuvant MF59. Pour le moment, le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'emploi de l'un plutôt que l'autre de ces vaccins chez les adultes de 65 ans et plus⁽¹⁷⁾⁽⁶³⁾⁻⁽⁶⁶⁾.

Femmes enceintes

Le VTI, le VQI et le VTI-ID (9 µg) peuvent être utilisés chez les femmes enceintes. Le CCNI considère que n'importe quel de ces vaccins est acceptable. Étant donné le peu de données disponibles sur l'innocuité à l'heure actuelle, le VVAI, qui est un vaccin à virus vivant atténué, ne doit pas être administré aux femmes enceintes, mais on peut l'administrer aux femmes qui allaitent.

VI. IMMUNISATION DES TRAVAILLEURS DE LA SANTÉ

La vaccination antigrippale procure des bienfaits tant aux travailleurs de la santé qu'aux patients dont ils prennent soin. Le CCNI considère que l'administration du vaccin antigrippal aux travailleurs de la santé constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients. Cela inclut toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, pratique le bénévolat ou donne de la formation dans un établissement de soins de santé.

La transmission de la grippe entre travailleurs de la santé infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et une mortalité importantes. Des essais comparatifs randomisés menés dans des établissements de soins gériatriques de longue durée ont démontré que la vaccination des travailleurs de la santé est associée à des baisses importantes de la morbidité⁽¹⁴³⁾⁽¹⁴⁶⁾⁽²⁰⁰⁾ et de la mortalité⁽¹⁴²⁾⁽¹⁴³⁾⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾⁽²⁰⁰⁾ chez les résidents. Par conséquent, les travailleurs de la santé devraient considérer qu'il est de leur responsabilité de prodiguer des soins de la plus haute qualité, ce qui comprend le fait de recevoir le vaccin antigrippal annuel. En l'absence de contre-indications, les travailleurs de la santé qui refusent de se faire vacciner contre la grippe manquent à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Le CCNI recommande d'utiliser le VTI ou le VQI plutôt que le VVAI dans le cas d'un travailleur de la santé qui soigne des patients immunodéprimés, à moins que le travailleur de la santé n'accepte de recevoir que le VVAI. Un travailleur de la santé ou toute autre personne qui prend soin de patients *fortement* immunodéprimés (c.-à-d. patients hospitalisés et devant être traités dans un milieu protégé) et qui reçoit le VVAI doit attendre deux semaines après l'administration du vaccin avant de recommencer à dispenser des soins à ces patients.

Si l'on veut protéger les patients vulnérables durant les éclosions de grippe, il faut empêcher les travailleurs de la santé atteints de grippe confirmée ou présumée, ainsi que les travailleurs de la santé non vaccinés qui ne reçoivent pas de prophylaxie antivirale, d'avoir des contacts directs avec les patients. Les organisations de soins de santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
µg	microgramme
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (É.-U.)
AMMI Canada	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CBER	Centre for Biologics Evaluation Research (É.-U.)
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Harmonization of Medicinal Products
CIMRI infectieuses	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires
É.-U.	États-Unis
ESSI	effet secondaire suivant l'immunisation
EV	efficacité du vaccin
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
HA	hémagglutinine
IC	intervalle de confiance
ID	intradermique
IgE	immunoglobuline E
IgG	immunoglobuline G
IHA	épreuve d'inhibition de l'hémagglutination
IM	intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle

IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
LMN	Laboratoire national de microbiologie
MG	moyenne géométrique
MGT	moyenne géométrique des titres
ml	millilitre
MN	microneutralisation
MRAIM	maladie respiratoire aiguë nécessitant une intervention médicale
NA	neuraminidase
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCIRN	Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada
pH1N1	virus pandémique de grippe H1N1 de 2009
R.-U.	Royaume-Uni
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
SG	syndrome grippal
SGB	syndrome de Guillain-Barré
SOR	syndrome oculo-respiratoire
TS	travailleur de la santé
UFF	unité de foyers fluorescents
USI	unité de soins intensifs
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System (É.-U.)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

VQI	vaccin quadrivalent antigrippal inactivé
VTI	vaccin trivalent antigrippal inactivé
VTIa	Vaccin inactivé trivalent avec adjuvant
VTI-ID intradermique	vaccin trivalent antigrippal inactivé administré par voie intradermique
VVAI	vaccin antigrippal vivant atténué
VVAI-Q	vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent

REMERCIEMENTS

Membres du CCNI : D^r I. Gemmill (président), D^{re} S. Deeks, D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} C. Quach-Thanh, D^{re} M. Salvadori, D^r B. Seifert, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} N. Crowcroft, D^{re} B. Warshawsky (présidente).

Représentants chargés de la liaison : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D^r M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Mawle (Centres for Disease Control and Prevention, É.-U.), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M^{me} E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

Anciens représentants chargés de la liaison : D^r A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office : D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^r (LCol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D^r D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), D^{re} E. Taylor (Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada), D^r T. Wong (CIMRI, ASPC), M^{me} M. St-Laurent (CIMRI, ASPC), M^{me} G. Charos (CIMRI, ASPC).

Anciens représentants d'office : D^{re} M. Carew (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^{re} B. Raymond (CIMRI, ASPC/Comité canadien d'immunisation).

†La présente déclaration a été rédigée par : M^{me} L. Cochrane, M^{me} L. Colas, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient à souligner la contribution de : D^r O. Baclic, D^{re} B. Cholin, D^{re} S. Desai, D^r S. Halperin, D^{re} J. Langley, D^{re} A. McGeer et D^r P. Van Buynder.

RÉFÉRENCES

1. Heckler R, Baillot A, Engelmann H, et al. Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine. *Intervirology*. 2007;50(1):58-62.
2. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: Are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics*. 2006;118(3):e570-8.
3. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, et al. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005;115(4):1039-47.
4. Levandowski RA, Regnery HL, Staton E, et al. Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics*. 1991;88(5):1031-6.
5. Levandowski RA, Gross PA, Weksler M, et al. Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1530-2.
6. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, et al. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatrics*. 2006;118(3):e579-85.
7. World Health Organization. Influenza. 2008; Available at: <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/>. Accessed 03/26, 2013.
8. World Health Organization. WHO position paper on influenza. *Weekly Epidemiological Record*. 2005(33):May 1, 2013,279-87.
9. Schanzer DL, Mcgeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2013;7(5):799-808.
10. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(0891-3668; 0891-3668; 9):795-800.
11. Schanzer D, Langley J, Tam T. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 2008;2(1):1-8.
12. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, et al. Estimating Influenza Deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS ONE* [Electronic Resource]. Forthcoming 2013.
13. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, et al. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1109-16.
14. Public Health Agency of Canada. Influenza in Canada: 2007-2008 Season Update. *Canada Communicable Disease Report*. 2008;34(7):<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/dr-rm3407a-eng.php>.
15. National Advisory Committee on Immunization. Addendum to the 2010-2011 seasonal trivalent inactivated influenza vaccine: Recommendations on the use of intradermal trivalent influenza vaccine (TIV-ID). *CCDR*. 2011;37(ACS-4):March 6 2012.
16. National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of live, attenuated influenza vaccine (FluMist®): Supplemental statement on seasonal influenza vaccine 2011-2012. *CCDR*. 2011;37(ACS-7):March 6 2012.

17. National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine (Fluad®): Supplemental statement on seasonal influenza vaccine for 2011-2012. *CCDR*. 2011;37(ACS-6):March 6 2012.
18. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ*. 2004;171(10):1213-22.
19. Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, et al. Increased Risk of Noninfluenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1778-83.
20. Cowling BJ, Ng S, Ma ES, et al. Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(5):695-702.
21. Fujieda M, Maeda A, Kondo K, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*. 2006;24(7):957-63.
22. Katayose M, Hosoya M, Haneda T, et al. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 2011;29(9):1844-9.
23. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine*. 2003;21(31):4507-13.
24. Kawai S, Nanri S, Ban E, et al. Influenza Vaccination of Schoolchildren and Influenza Outbreaks in a School. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(2):130-6.
25. Kwong JC, Ge H, Rosella LC, et al. School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study. *Vaccine*. 2010;28(15):2722-9.
26. Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):750-6.
27. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(10):943-50.
28. Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, et al. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatrics International*. 2002;44(1):43-6.
29. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(8):733-40.
30. Nicholls S, Carroll K, Crofts J, et al. Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study. *Communicable Disease & Public Health*. 2004;7(4):272-7.
31. Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine*. 2009;27(50):7031-5.
32. Pebody RG, Andrews N, Fleming DM, et al. Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2012:1-11.

33. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889-96.
34. Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al. Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines in the United States During a Season With Circulation of All Three Vaccine Strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):951-9.
35. Yamaguchi S, Ohfuji S, Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother*. 2010;16(6):407-13.
36. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. *Vaccine*. 2011;29(38):6558-63.
37. Charu V, Viboud C, Simonsen L, et al. Influenza-Related Mortality Trends in Japanese and American Seniors: Evidence for the Indirect Mortality Benefits of Vaccinating Schoolchildren. *Plos One*. 2011;6(11):e26282.
38. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):004879.
39. Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61.
40. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, et al. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):97-106.
41. Cowling BJ, Ng S, Ma ESK, et al. Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1370-9.
42. Belshe RB, Toback SL, Yi T, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza other respi viruses*. 2010;4(3):141-5.
43. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):860-9.
44. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2)(2):CD004876.
45. Vesikari T, Beran J, Durviaux S, et al. Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):22-8.
46. Monto AS. Implications of antiviral resistance of influenza viruses. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(4):397-9.
47. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(2).
48. Ohmit SE, Victor JC, Rothhoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2513-22.
49. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and

- circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007;25(1):154-60.
50. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:004876.
 51. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272(21):1661-5.
 52. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):002733.
 53. Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):274-80.
 54. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-32.
 55. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1771-6.
 56. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):623-31.
 57. Simonsen L. Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):631-2.
 58. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2729-30.
 59. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):345-52.
 60. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):337-44.
 61. Osterholm M, Kelley N, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36.
 62. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):870-9.
 63. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez Hoyos S, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23(3):283-9.
 64. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.

65. Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiology & Infection*. 2005;133(4):687-93.
66. Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):527-33.
67. Skowronski DM, De Serres G, Janjua NZ, et al. Re: "Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy". *Am J Epidemiol*. 2013;177(6):593-4.
68. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
69. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, et al. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):48-54.
70. Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis*. 2008;197(4):490-502.
71. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2008;9(1):57-61.
72. Cooper C, Hutton B, Fergusson D, et al. A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(6):419-23.
73. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(2):332-7.
74. Manuel O, Humar A, Chen MH, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2567-72.
75. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11(1):1-5.
76. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H, et al. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J Infect Dis*. 2001;184(2):188-91.
77. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol*. 2005;130(1):96-8.
78. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N, et al. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine*. 2005;23(25):3294-300.
79. Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol*. 1987;25(9):1763-5.
80. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10501-6.
81. Seubert A, Monaci E, Pizza M, et al. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol*. 2008;180(8):5402-12.

82. Calabro S, Tortoli M, Baudner B, et al. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011;29(9):1812-23.
83. O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):447-62.
84. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1268-74.
85. Van Damme P, Arnou R, Kafeja F, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:134.
86. Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: Results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11).
87. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, et al. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005;116(1):153-9.
88. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1032-9.
89. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics*. 2007;119(3):e587-95.
90. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr*. 2006;149(6):755-62.
91. Skowronski DM, Hottes TS, De Serres G, et al. Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):833-9.
92. Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, et al. Immunogenicity and Safety of 2 Dose Levels of a Thimerosal-Free Trivalent Seasonal Influenza Vaccine in Children Aged 6-35 Months: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr Infect Dis*. 2012;1(1):55-8.
93. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et al. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;128(2):e276-89.
94. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1213-6.
95. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2012;109(6):426-30.
96. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009;27(40):5472-9.

97. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010;28(6):1566-74.
98. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008;121(3):508-16.
99. C. Czerkinsky and J. Holmgren. Mucosal delivery routes for optimal immunization: Targeting immunity to the right tissues. 2012 [cited 1 August 2013].
100. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide 2006. : Public Health Agency of Canada; 2006.
101. National Advisory Committee on Immunization. Statement on thimerosal. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29(ACS-1):1-12.
102. National Advisory Committee on Immunization. Thimerosal: updated statement. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS-6):1-13.
103. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456-61.
104. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination. *Can Commun Dis Rep*. 2002;28(ACS-6):1-8.
105. Institute of Medicine. Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications. Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; 2008.
106. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2217-21.
107. Prothro C, Kudish K, Fielin M. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR*. 2010;59:657-61.
108. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: A self-controlled study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(9):769-76.
109. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):48-56.
110. Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):382-8.
111. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE*. 2007;2(4):e344.
112. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, et al. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):326-35.
113. Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, et al. Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine*. 2011;29(45):7878-82.

114. National Advisory Committee on Immunization. Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012.
115. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000;181(3):831-7.
116. McNeil S, Halperin B, MacDonald N. Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2009;634:161-83.
117. Mak TK, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(1):44-52.
118. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(1):95-100.
119. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517-25.
120. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35.
121. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
122. McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1):S54-7.
123. Pierce M, Kurinczuk J, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3214-.
124. Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(35):1193-6.
125. France EK, McClure D, Hambidge S, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(12):1277-83.
126. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1555-64.
127. Poehling K, Szilagyi P, Staat M, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
128. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(2):104-11.
129. Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health.* 2012;102(6):e33-40.
130. Omer S, Goodman D, Steinhoff M, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine.* 2011;8(5):e1000441-.
131. Steinhoff M, Omer S, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2012;184(6):645-53.
132. Dodds L, MacDonald N, Scott J, et al. The effect of influenza vaccine in pregnancy on adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Canada.* (In press).

133. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):547-52.
134. MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):365-8.
135. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2011;204(2):146e1-7.
136. Public Health Agency of Canada. Vaccine surveillance report—adverse events following immunization. 2010 Apr 27; Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/addeve-eng.php>.
137. European Medicines Agency. Fifteenth Pandemic Pharmacovigilance update. 8 April 2010. Immunization. 2010 Apr 27; Available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/21323810en.pdf>.
138. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives - 12 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1341-4.
139. International Center for Education Statistics. Individuals, families and children in poverty. In: Status and trends in the education of American Indians and Alaska Natives. 2008; Available at: http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp.
140. Aboriginal Affairs and Northern Development Canada. Royal Commission on Aboriginal peoples: People to people, nation to nation. Highlights from the report of the Royal Commission on Aboriginal peoples. 1996; Available at: <http://www.aainc.gc.ca/ap/pubs/rpt/rpt-eng.asp>.
141. Clark M, Riben P, Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. *Int J Epidemiol.* 2002;31(5):940-5.
142. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9198):93-7.
143. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333(7581):1241.
144. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(RR-2):1-16.
145. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997;175(1):1-6.
146. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1580-6.

147. Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):779-83.
148. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281(10):908-13.
149. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM, et al. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(9):562-7.
150. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis*. 2002;185(8):1005-10.
151. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis*. 2005;192(8):1318-22.
152. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2196-9.
153. Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, et al. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ*. 2007;176(1):47-53.
154. Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. 2007; Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063041.
155. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included?. *Vaccine*. 2007;25(22):4376-81.
156. Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, et al. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):40-7.
157. Moore DL, Vaudry W, Halperin SA, et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics*. 2006;118(3):E610-9.
158. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):585-93.
159. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, et al. Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998-2004. *Vaccine*. 2008;26(10):1397-403.
160. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2559-67.
161. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics*. 2006;117(4):e610-8.
162. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007;120(3):e553-64.
163. Grijalva CG, Zhu Y, Griffin MR. Evidence of effectiveness from a large county-wide school-based influenza immunization campaign. *Vaccine*. 2009;27(20):2633-6.

164. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, et al. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009;27(20):2695-700.
165. Davis MM, King JC, Jr, Moag L, et al. Countywide school-based influenza immunization: direct and indirect impact on student absenteeism. *Pediatrics*. 2008;122(1):e260-5.
166. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, et al. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(1):65-73.
167. Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, et al. The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e15097.
168. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM, Jr., et al. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007;25(20):4038-45.
169. Hull HF, O'Connor H. Optimizing protection against influenza in children eligible for the vaccine for children program. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(10):910-4.
170. Hull HF, McBean AM, Caldwell D, et al. Assessing Herd Immunity in the Elderly Following the Vaccination of School Children with Live Attenuated Trivalent Influenza Vaccine (LAIV): A County-Level Analysis. *Procedia in Vaccinology*. 2010;2(1):90-8.
171. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis*. 2010;202(11):1626-33.
172. Halloran ME, Longini IM, Jr., Gaglani MJ, et al. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 2003;158(4):305-11.
173. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005;116(3):e397-407.
174. Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V, et al. A Randomized, Controlled Trial in Children to Assess the Immunogenicity and Safety of a Thimerosal-free Trivalent Seasonal Influenza Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):605-15.
175. Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, et al. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol*. 2007;81(1):215.
176. Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. *Vaccine*. 2007;26(1):32-40.
177. Tregnaghi MW, Stambouliau D, Carina Vanadia P, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Two Trivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccines: A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Controlled Multicenter Study. *Viral Immunol*. 2012;25(3):216-25.
178. Block SL, Yogev R, Hayden FG, et al. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine*. 2008;26(38):4940-6.

179. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(1098-4275; 5):2135-45.
180. Baxter R, Jeanfreau R, Block SL, et al. A Phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(10):924-30.
181. France EK, Glanz JM, Xu S, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(11):1031-6.
182. Greene SK, Kuldorff M, Lewis EM, et al. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):177-88.
183. Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, et al. Immunization and Bell's Palsy in Children: A Case-Centered Analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;175(9):878-85.
184. Bergen R, Black S, Shinefield H, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):138-44.
185. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, et al. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):4001-8.
186. King Jr. JC, Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2523-32.
187. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, et al. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012;30(19):2989-98.
188. Kwong JC, Ratnasingham S, Campitelli MA, et al. The Impact of Infection on Population Health: Results of the Ontario Burden of Infectious Diseases Study. *PLoS ONE*. 2012;7(9).
189. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6(10).
190. Kwong JC, Stukel TA, Lim J, et al. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med*. 2008;5(10):e211.
191. Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, et al. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(3):197-204.
192. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2286-94.
193. Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A, et al. Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system: a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med*. 2009;7:13.
194. Engler RJM, Nelson MR, Klote MM, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2405-14.

195. French RW, Belshe R, Brady RC, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone (R)) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. *Vaccine*. 2011;29(34):5666-74.
196. Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al. Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine*. 2008;26(51):6614-9.
197. Coleman BL, McGeer AJ, Halperin SA, et al. A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30(44):6287-93.
198. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28(SUPPL. 4):D45-53.
199. Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010;28(9):2149-56.
200. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):005187.